Aus dem Pathologischen Institut
der Städtischen Kliniken Fulda
Chefarzt: Professor Dr. med. R. Bässler

Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität Marburg

DAS LOBULÄRE PARENCHYM DER WEIBLICHEN BRUSTDRÜSE UNTER PHYSIOLOGISCHEN BEDINGUNGEN UND BEI EINNAHME VON KONTRAZEPTIVA

Ergebnisse histometrischer Untersuchungen

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin

dem Fachbereich Humanmedizin der
Philipps-Universität Marburg
vorgelegt von

CHARLOTTE BURSCHEL
aus Fulda

1979

Marburg/Fulda 1978

Druck: Görich & Weiershäuser, Marburg

Aus dem Pathologischen Institut
der Städtischen Kliniken Fulda
Chefarzt: Professor Dr. med. R. Bässler

Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität Marburg

DAS LOBULÄRE PARENCHYM DER WEIBLICHEN BRUSTDRÜSE UNTER PHYSIOLOGISCHEN BEDINGUNGEN UND BEI EINNAHME VON KONTRAZEPTIVA

Ergebnisse histometrischer Untersuchungen

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin

dem Fachbereich Humanmedizin der
Philipps-Universität Marburg
vorgelegt von

CHARLOTTE BURSCHEL

aus Fulda

Marburg/Fulda 1978

Druck: Görich & Weiershäuser, Marburg

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Angenommen von dem Fachbereich Humanmedizin
der Universität Marburg am 28.5.1979
gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs
Humanmedizin
Dekan: Prof. Dr. med. Neurath
Referent: Prof. Dr. med. R. Bässler
Correferent: Prof. Dr. med. Kalbfleisch

Inhaltsverzeichnis

		Seite
I.	Einleitung	1
II.	Anatomische Vorbemerkungen	3
III.	Untersuchungsgut und Methoden	8
IV.	Ergebnisse	12
	1. Morphologie der Drüsenläppchen der Mamma, Läppchengröße und Sprossenzahl	
	a) Histologische Untersuchungen	12
	b) Histometrische Untersuchungen	13
	2. Verteilung der Fälle nach Läppchengröße und Sprossenzahl	24
	3. Altersverteilung des Kollektivs	31
	4. Alter, Sprossenzahl und Läppchengröße	35
	5. Verteilung der Diagnosen	4o
	6. Alter und Diagnosen	44
	7. Diagnosen und Dauer der Einnahme der Ovulationshemmer vor der Probeexzision	53
	8. Alter und Dauer der Einnahme von Ovulationshemmern vor der Probeexzision	55
	9. Mantelgewebe beim Normtyp mit und ohne Ovulationshemmer	57
	lo. Verteilung der eingenommenen hormonalen Kontrazeptiva	
V.	Diskussion der Untersuchungsergebnisse	69
	1. Histologische Untersuchungen	69
	2. Histometrische Untersuchungen	71
	3. Zur Wirkung von Kontrazeptiva auf die weibliche Mamma	73
	4. Ergebnisse eigener Untersuchungen zur Frage der Einwirkung von Kontrazeptiva auf das Drüsenparenchym der Mamma	76
VI.	Zusammenfassung	79
VII.	Literaturverzeichnis	82

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546006_0064

I. Einleitung

Die weibliche Brustdrüse unterliegt im Laufe des Lebens wiederholt hormonalen Impulsen, die das Organ weitgehend umgestalten und so differenzieren, daß es der physiologischen Aufgabe während der Laktationsperiode zur Ernährung des Kindes gerecht werden kann.
Einwirkungen der Geschlechtshormone äußern sich morphogenetisch in den ersten Tagen nach der Geburt zur Zeit der sogenannten Hexenmilchsekretion des Säuglings. Einen entscheidenden Einfluss haben die mammotropen Wirkstoffe mit Beginn der Geschlechtsreife zur Zeit des Drüsenwachstums, das durch eine Proliferation des Gangsystems mit Bildung von Läppchenanlagen sowie durch Vermehrung der mesenchymalen Anteile des Drüsenkörpers gekennzeichnet ist. Sind diese Impulse bis zur Pubertät an den körperlichen Entwicklungszustand, an Wachstum und Reifung gebunden, so werden nach der Pubertät zyklische hormonale Einflüsse wirksam, die die Mamma durch ihre Regelmäßigkeit während der Menstruationszyklen weiter differenzieren, so daß sich aus den Adventivsprossen der Milchgänge, den sogenannten Läppchenanlagen, regelrechte Drüsenläppchen ausbilden. Physiologischerweise wird dieser Zustand erst nach dem 2o. Lebensjahr erreicht (DABELOW, 1957). Damit stellen die Lobuli gleichsam das parenchymatöse „Laub des Drüsenbaumes" dar, das hormonale Einflüsse während der Proliferation, der Sekretion und Involution in sinnfälliger Weise widerspiegelt (BÄSSLER, 1978).
So einleuchtend diese Zusammenhänge sind, so wenig liegen exakte Angaben über Morphologie und Größenordnung der Drüsenläppchen unter normalen Bedingungen vor. Daher ist es eine Aufgabe dieser Studie, durch histometrische Untersuchungen Aussagen über Flächenausdehnung und Sprossenzahl des Lobulus bei Frauen während der Geschlechtsreife zu machen.

Zum anderen lag die Annahme nahe, daß sich gerade in den hormonal sensiblen Anteilen des Parenchyms auch unterschwellige Reizwirkungen äußern könnten, die durch die häufige Anwendung von Kontrazeptiva zu erwarten sind. In Kenntnis der Meßwerte unter physiologischen Verhältnissen soll daher vergleichend geprüft werden, ob die Brustdrüsenläppchen von Frauen, die Kontrazeptiva eingenommen haben, quantitative oder qualitative Veränderungen erkennen lassen.

II. Anatomische Vorbemerkungen

Die virginelle Mamma besteht aus 15 - 2o Einzeldrüsen, die von dem kapillar-und zellreichen Mantelbindegewebe umgeben sind und deren Ausführungsgänge auf der Brustwarze münden. Um dieses eigentliche Drüsenparenchym liegt das auch Fettzellen enthaltende bindegewebige Stroma oder das Stützgewebe der Mamma.

Mit dem Einsetzen der Gonadotropin- und Steroidhormonsekretion in der Pubertät werden Wachstum und Ausreifung des Organs bis zum Zustandsbild der adoleszenten Mamma fortgesetzt. Es kommt hierbei zu einer Vermehrung sowohl des bindegewebigen als auch des epithelialen Anteils der Drüse auf Kosten des Fettkörpers (DABELOW, 1957).

Die Drüsenkanälchen werden länger und stärker verzweigt bei einer gleichzeitigen Vermehrung ihrer Epithelien. Die drüsigen Anteile können sich jedoch nur im Bindegewebe entwickeln, welches wiederum aus dem vorhandenen Fettgewebe hervorgeht (DABELOW, 1957). Somit vollziehen sich das Wachstum und die folgende Ausdifferenzierung der Mamma zunächst über eine Zunahme des Fettgewebes mit dessen nachfolgender bindegewebiger Metaplasie.

In der pubertären Wachstumsphase kommt es jedoch noch nicht zur Ausbildung der eigentlichen Lobuli, wie man sie in histologischen Präparaten von Brustdrüsengewebe erwachsener Frauen sehen kann.

Nach DABELOW (1957) setzen mit der ersten Menstruationsblutung vermehrtes Wachstum und Differenzierung ein, wobei erst später die Lobuli voll ausgebildet sind. Das morphologische Bild der Mamma zu diesem Zeitpunkt stellt jedoch keinen unveränderlichen Endzustand dar, da jeder Menstruationszyklus einen weiteren Wachstums-und Differenzierungsstimulus für das Organ bedeutet (DABELOW, 1957).

Über die Hormonabhängigkeit dieser Entwicklungsvorgänge ist zu sagen, daß Östrogene das Wachstum und die Proli-

feration der Gänge und Kanälchen induzieren, während dem Progesteron die Bildung bzw. Differenzierung der Lobuli und deren alveolärer Bau zuzuschreiben ist. Dabei wirken diese beiden Steroidhormone nicht unabhängig voneinander, sondern synergistisch.
Da die ersten Menstruationszyklen meist anovulatorisch sind und somit ohne Corpus - luteum - Phase ablaufen, erklärt sich damit die Beobachtung, daß die adoleszente Mamma erst längere Zeit nach Einsetzen der monatlichen Blutungen eine Ausreifung erfährt. Unter diesen Gesichtspunkten wird DABELOWS (1957) Aussage verständlich, daß sich die charakteristischen zyklischen Veränderungen an der Mamma, die sowohl die epithelialen Anteile als auch das Mantelgewebe betreffen, nur während der ovulatorischen regulären Menstruationszyklen erkennen lassen.
Über die Morphologie der zyklischen Veränderungen der Mamma bestehen im Schrifttum unterschiedliche Auffassungen. So sehen DIECKMANN (1925), MOSKOWICZ (1926), KÜCKENS (1929), GESCHICKTER (1948) und LETTERER (1948) die Ursache der allgemein anerkannten prämenstruellen Volumenzunahme der Mamma in einer Quellung des Mantelgewebes. BERKA (1911), GESCHICKTER (1948), DÖRING (1953) geben als Erklärung eine prämenstruell stärkere Durchblutung und Quellung des Stromas an. ROSENBURG (1922), POLANO (1924), SEBENING (1924), LITTEN (1926), LUCHSINGER Y CENTANO (1927) berichten von einer Neusprossung des Gangsystems und Neubildung von Lobuli. Auch SEBENING (1924) charakterisiert das Prämenstruum als eine Phase großen Drüsenreichtums und Sprossenneubildung. KLEISS (1963) und PRECHTEL (197o) konnten in ihren Untersuchungen zeigen, daß die prämenstruellen Veränderungen sowohl die drüsigen Strukturen als auch das Mantelbindegewebe betreffen. Dabei kommt es zu einer Zunahme der Sprossen, Erweiterung ihrer Lumina und sekretorischer Aktivität, ebenso zu einer gesteigerten Durchblutung,

Ödembildung und zellulären Durchsetzung des Mantelbindegewebes. Daraus resultiert insgesamt eine Volumenzunahme der Brust, die in manchen Fällen von Mißempfindung und sogar Schmerzen begleitet ist. Mit dem Einsetzen der Menstruation beginnen die Rückbildungsvorgänge. Die Läppchen sind weniger deutlich gegen das umgebende Stützbindegewebe abgrenzbar, die Lumina der Acini werden kleiner, die Zellen schrumpfen, und insgesamt erscheint die Sprossenanzahl geringer. Ebenso nehmen die zellige Infiltration und das Ödem ab. Dabei konnten aber DIECKMANN (1925), DABELOW (1957), PRECHTEL (197o) keine vollständige Rückbildung der Läppchen nach der Menstruationsblutung feststellen, wie es von ROSENBURG (1922) angegeben worden ist. Sie folgern daraus, daß im Laufe des Lebens der Frau das Brustdrüsengewebe eine quantitative Zunahme erfährt.
Die Schwangerschaft stellt wohl den größten Wachstums-und Differenzierungsimpuls für die weibliche Brustdrüse dar. Diese aufgrund der vermehrten Hormonproduktion ausgelösten Vorgänge betreffen vorwiegend die drüsigen Anteile. Das bindegewebige Stroma tritt demgegenüber ganz in den Hintergrund.
An den epithelialen Strukturen kommt es zu einem Wachstum und zu einer Neubildung von Drüsengängen, an deren Enden Alveolen aussprossen, so daß die Läppchengliederung ganz klar ersichtlich wird. Das Stützgewebe ist bis auf interlobuläre Septen zurückgedrängt, wobei zwei Umbauprozesse unterschieden werden: Eine frühe Phase, in der die Neubildung drüsiger Bestandteile nach einer Fett-und Bindegewebsmetaplasie erfolgt, und eine späte, in der die Läppchen ausdifferenzieren, die Drüsenlumina sich erweitern und Kolostrum gebildet wird. Die Sekretion dieser Vormilch beginnt im 7. bis 8. Schwangerschaftsmonat und wird nach der Geburt durch die Bildung der eigentlichen Milch abgelöst.
Die nach dem Ende der Laktationsperiode einsetzende Rückbildung der Drüse erreicht nicht den gleichen Zustand wie

er vor der Schwangerschaft vorlag, so daß nicht nur durch den Menstruationszyklus, sondern auch durch Schwangerschaften, und hierdurch wohl in weit größerem Ausmaß, eine Parenchymzunahme erfolgt.
Im Klimakterium beginnt mit der nachlassenden Produktion der Geschlechtshormone die Involutionsphase der Mamma, die durch eine Abnahme der drüsigen und eine Zunahme der bindegewebigen Anteile gekennzeichnet ist (BERKA (1911), WALCHSHOFER (1930), PRECHTEL (1971)). Regelrechte Acini sind in dieser Altersstufe nur noch teilweise vorhanden. Das Mantelgewebe der Läppchen läßt sich durch eine zunehmende Fibrosierung nicht mehr vom umgebenden Stroma unterscheiden, so daß mit fortschreitender Atrophie der Drüsen die ursprüngliche Läppchenstruktur mehr und mehr verloren geht.

Untersuchungen über das Verhalten des Bindegewebes von NIZZE (1972a) ergeben charakteristische Zustandsformen des intralobulären Bindegewebes, die bestimmten Zyklusphasen und vor allem bestimmten Altersstufen zuzuordnen sind. NIZZE (1972a) differenziert nach der Kollagenfärbbarkeit in der VAN - GIESON- Färbung „lockeres", „dichtes" und „sklerosiertes" Mantelbindegewebe. Lockeres Mantelgewebe, gekennzeichnet durch geringe Kollagenfärbbarkeit, reiche Kapillarisierung und Ödem, sowie neue Drüsensprossen, entspricht der prämenstruellen proliferativen Zyklusphase, die morphologisches Substrat der „Progesteronwirkung unter permissiver Östrogenwirkung" sei. Ferner ist diese Art des Mantelgewebes charakteristisch für die Periode der Hexenmilchsekretion, für die Schwangerschaft und für die Laktationsphase.
Postmenstruell hingegen findet sich dichtes Mantelgewebe, kenntlich an stärkerer Kollagenfärbbarkeit, Gefäßarmut und Lymphozyteninfiltration, sowie Rückgang der epithelialen Elemente. Diese Veränderungen sind auf alleinige Östrogen-

wirkung bei fehlender Progesteronwirkung zurückzuführen. Ferner überwiegt dichtes Mantelgewebe noch in den Involutionsphasen der Mamma nach der Hexenmilchsekretion, nach der Schwangerschaft und im frühen Alter.
In den späteren Stadien der Altersinvolution hingegen findet man sklerosiertes Mantelgewebe, das kaum noch Kerne und Gefäße enthält und sich vom umgebenden Stroma fast nicht mehr unterscheidet.
Aus dem oben Gesagten wird deutlich, wie die weibliche Mamma schon physiologischerweise einem ständigen Wandel, bedingt durch die Ovarhormone Östrogen und Progesteron, unterworfen ist. Diese Änderungen erfolgen zyklisch über ein Reglersystem im Sinne eines Feedback-Mechanismus unter Einbeziehung von Hypothalamus und Hypophyse. Schon relativ geringe Abweichungen von der Norm innerhalb dieses Rückkopplungskreislaufes können nachhaltige Auswirkungen im Sexualzyklus der Frau zur Folge haben, die sich nicht zuletzt morphologisch als pathologische Veränderungen an der Mamma manifestieren können. Da es aber auch unter völlig normalen hormonalen Verhältnissen zu Neubildungen an der weiblichen Milchdrüse kommen kann, stellen Entgleisungen im Hormonhaushalt eine wichtige Voraussetzung für die Pathogenese krankhafter Veränderungen in der Mamma dar.

III. Untersuchungsgut und Methoden

Die Auswahl des Untersuchungsmaterials erfolgte nach Durchsicht sämtlicher histologischer Präparate von Probeexzisionen der weiblichen Brustdrüse mit der Diagnose einer benignen pathologischen Veränderung aus dem Eingangsmaterial des Pathologischen Institutes der Städtischen Kliniken Fulda der Jahre 1974/1975/1976 und Anfang 1977. Die Altersgrenzen wurden auf 2o bis 4o Jahre festgelegt. Es wurden alle Schnitte mit der Diagnose „lobuläre Hyperplasie" und von den Fällen herausgesucht, bei denen außer dem pathologisch veränderten Drüsenparenchym noch regelrecht gebaute Läppchen vorhanden waren.

Zur Berücksichtigung der Frage, ob vor der Probeexzision Ovulationshemmer eingenommen worden sind, wurde folgender Fragebogen versandt:

Städtische Kliniken Fulda
Pathologisches Institut
Prof. Dr. R. Bässler

64oo Fulda, den .....
Pacelli-Allee 4

Sehr geehrte Frau .....

Im Rahmen einer wissenschaftlichen Untersuchung über die Auswirkungen der Einnahme der Pille (Ovulationshemmer) an der weiblichen Brustdrüse möchten wir Sie bitten, die unten aufgeführten Fragen zu beantworten.

Diese Antworten interessieren uns deshalb, weil von Ihrer Brustdrüse eine Gewebsprobe für die mikroskopischen Untersuchungen entnommen worden ist.

Diese Untersuchung haben wir am .....auf Antrag von Herrn Dr. ..... vorgenommen.

Sie können in jedem Falle sicher sein, daß Ihre Angaben ganz vertraulich behandelt und nur für diese wissen-

schaftliche Untersuchung verwendet werden. Es erfolgt selbstverständlich keinerlei Veröffentlichung Ihres Namens oder persönlicher Daten.
Für eine baldige Antwort wären wir Ihnen sehr dankbar. Sollten Sie einige Fragen nicht beantworten können, so senden Sie bitte den Fragebogen zurück, auch wenn er nur einige Angaben enthält.

Mit freundlichen Grüßen
und besten Dank für Ihre Bemühungen

Senden Sie uns dieses Anschreiben mit Ihren Eintragungen in dem beigefügten und freigemachten Briefumschlag bitte zurück.

---

1. Haben Sie in den letzten Jahren die Pille genommen? ja ☐ nein ☐
2. Seit wann nehmen Sie die Pille ein bzw. wieviele Jahre? _____
3. Nehmen Sie die Pille regelmäßig ein? ja ☐ nein ☐
4. Wann und wie lange haben Sie die Einnahme der Pille unterbrochen? _____
5. Welches Präparat nehmen Sie als Pille ein bzw. haben Sie eingenommen? _____

Nach Erhalt der Antworten und Durchsicht der mikroskopischen Präparate wurden folgende vier Gruppen gebildet:
38 Fälle mit Anteilen von regelrechten Läppchen ohne Einnahme von Ovulationshemmern (sogenannter Normtyp)
3o Fälle mit Anteilen von regelrechten Läppchen mit Einnahme von Ovulationshemmern (sogenannter Normtyp)

26 Fälle mit lobulärer Hyperplasie ohne Einnahme von Ovulationshemmern
16 Fälle mit lobulärer Hyperplasie mit Einnahme von Ovulationshemmern.

Nicht berücksichtigt wurden bei der Auswertung die Konzentrationen der Östrogene bzw. Gestagene der Präparate. Aus der Untersuchungsreihe fielen alle die Fälle heraus, bei denen die letzte Einnahme hormonaler Kontrazeptiva länger als ein Jahr vor der Probeexzision lag.
Bei den Fällen mit lobulärer Hyperplasie wurden nur die hyperplastischen Läppchen ausgewertet. Aufgrund der relativ geringen Fallzahl wurden hier die Altersgrenzen nicht ganz streng auf 2o bis 4o Jahre fixiert.
Als vergleichende Parameter für die Drüsenläppchen der vier Untersuchungsgruppen dienten deren Flächengröße und Sprossenanzahl. Die Bestimmung der beiden Größen erfolgte an den HE (=hämatoxylin - eosin) - gefärbten histologischen Schnitten unter Benutzung eines Projektionsmikroskopes „Visopan" der Firma Reichert.
Pro Fall wurden jeweils drei Drüsenläppchen ausgewertet und das arithmetische Mittel sowohl für die Anzahl der Sprossen als auch für die Größe der Fläche gebildet. Dabei wurden die Läppchen so ausgewählt, daß sie nach dem morphologischen Aspekt als repräsentativ für den gesamten Schnitt bezüglich der interessierenden Parameter anzusehen waren.
Die Sprossen wurden bei 25 facher Vergrößerung ausgezählt, wobei sowohl völlig quergeschnittene Lumina als auch nur angeschnittene Drüsenendstücke berücksichtigt wurden.
Die Größe der Läppchenfläche wurde bei 1o facher Vergrößerung unter Zuhilfenahme eines Rasters bestimmt, das in Quadrate mit einer Seitenlänge von o,5 cm eingeteilt war. Vollständig von Läppchenparenchym überlappte Quadrate wurden gezählt, bei nur partiell geschnittenen Quadraten

wurde der Flächeninhalt auf 1/4, 1/2 und 3/4 genau geschätzt.
Unter Einbeziehung von Vergrößerungsfaktor und Mikrometerwert ergab sich bei Multiplikation der Anzahl der gezählten Quadrate mit 1600 die Größe der Fläche in μm^2.
Bei der 10 er Vergrößerung beträgt der Mikrometerwert, der angibt, „wieviele Mikrometer einem Teilstrich des Meßlineals (= 1 mm) entsprechen" (Zitat nach dem Geräteprospekt), 8, d.h. 8 $\mu m \hat{=}$ 1 mm, bzw. 40 $\mu m \hat{=}$ 5 mm = 0,5 cm.
Bei einer Seitenlänge des Quadrates von 0,5 cm ergibt sich daraus als Fläche $0,5^2$ cm^2 bzw. für die vergrößerte Fläche eines Quadrates 40 · 40 mm^2 = 1600 mm^2. Ferner wurde bei Annahme einer Kreisfläche der Läppchen über die Kreisformel $A = \pi r^2 = \frac{\pi}{4} d^2$ (A = Kreisfläche, r = Radius, d = Durchmesser) => $d = 2\sqrt{\frac{A}{\pi}}$ der Läppchendurchmesser berechnet.
Weiterhin wurde bei den Normtypen das Mantelbindegewebe sowohl in den regelrechten als auch in den pathologisch veränderten Gewebsbezirken beurteilt und jeweils den drei Kategorien „locker", „dicht" und „sklerosiert (einartig)" nach der Einteilung von NIZZE (1972a) zugeordnet.
Die statistische Auswertung der Ergebnisse erfolgte am Institut für Medizinisch-biologische Statistik und Dokumentation der Universität Marburg. Es wurde der U-Test von MANN und WHITNEY zur Testung eventueller Unterschiede der Läppchengröße und Sprossenanzahl bei den Normtypen und lobulären Hyperplasien mit und ohne Anwendung oraler Kontrazeptiva angewandt (SACHS, 1968).
Für verschiedene Zusammenhänge, insbesondere der Abhängigkeit einiger Größen vom Alter der Patientinnen, wurde jeweils der Korrelationskoeffizient bestimmt.

IV. Ergebnisse

1. Morphologie der Drüsenläppchen der Mamma, Läppchengröße und Sprossenzahl

a) Histologische Untersuchungen

Bevor im folgenden Abschnitt die histometrischen Beziehungen von Flächengröße und Sprossenanzahl bei regelrecht aufgebauten und bei hyperplastischen Drüsenläppchen dargestellt werden, sollen zunächst die wesentlichen histologischen Merkmale der Lobuli aufgezeigt werden.

Das nicht pathologisch veränderte Drüsenläppchen ist aus 2o - 4o Endsprossen (Azini) und dem terminalen Teil des Milchganges aufgebaut. Das zweireihige Epithel gliedert sich in eine oberflächliche Zylinderzellschicht und eine basale kubische Zellreihe. Schmale Myoepithelzellen liegen der Basalmembran auf, welche die Grenze zwischen den Azini und dem sie zu einem Läppchen zusammenfassenden Mantelbindegewebe bildet. Dieses lobuläre Stroma enthält neben Kapillaren Histiozyten und Lymphozyten. Nach außen schließt sich dann das dichte kollagene Stützgewebe an (Abb. 15-18). Während normalerweise das gesamte Drüsenparenchym von diesem Corpus fibrosum umgeben ist, erfolgt dessen Abgrenzung zum Fettgewebe oft nicht ganz vollständig. Häufig beobachtet man auch bei jungen Frauen zwischen Stützgewebe und Läppchen Fettgewebsbezirke. Dies kann so weit gehen, daß einzelne Lobuli oder Läppchengruppen inmitten von Fettgewebe liegen, bzw. die Azini und terminalen Gänge völlig von Fettgewebe umschlossen sind, wenn das Mantelgewebe auch noch durch Fettgewebe ersetzt wird. Dieses „stromafreie Läppchen bei Fettgewebsmetaplasie" (BÄSSLER, 1978) durch mesenchymale Transformation sieht man vor allem bei einer Fibrolipoma-

tose oder nach einer Gravidität. Als physiologisch zu beurteilen, ist das Auftreten kleiner Sekrettropfen in den Sprossen bei Frauen zwischen dem 2o. und 5o. Lebensjahr.
Grundsätzlich gleichartig wie das eben geschilderte regelrechte Drüsenläppchen ist der hyperplastische Lobulus aufgebaut. Die Unterschiede sind im wesentlichen quantitativer Art. Bei der lobulären Hyperplasie findet sich eine Vermehrung regelrechter Endsprossen, wobei die lobuläre Einheit gewahrt bleibt und lediglich eine Volumenzunahme erfährt (BÄSSLER, 1978) (Abb. 19-21).

b) Histometrische Untersuchungen
Nach Ausmessen der Flächengrösse der Läppchen und Auszählen ihrer Sprossenzahl ergeben sich für die einzelnen Gruppen aus den Tab. 1, 2, 3, 4 hervorgehende Absolut-und Mittelwerte. Diese besagen, daß für ein normales Läppchen der Mamma einer Frau im geschlechtsreifen Alter im Mittel 3o Sprossen (29,6) bei o,23 mm^2 Fläche gezählt wurden. Diese Zahl war von der Einnahme von Kontrazeptiva unabhängig (Mittelwerte 3o,5 bzw. o,24 mm^2). Bei lobulärer Hyperplasie fanden wir 78,2 Sprossen bei o,32 mm^2 Fläche; das ist mehr als das Doppelte an Sprossen des normalen Lobulus bei ca. 5o%iger Flächenzunahme. Auch dieser Wert ergab nach Einnehmen von Ovulationshemmern keine Abweichungen (Mittelwerte 71,3 bzw. o,33 mm^2).
Trägt man die beiden Größen in Abhängigkeit voneinander in einem Koordinatensystem auf, so stellt sich folgendes dar (Abb.1 und 2):
Sowohl bei den Gruppen mit Ovulationshemmern als auch bei denen ohne Kontrazeptiva sind die Flächen-

größe und die Sprossenanzahl bei den Fällen mit lobulärer Hyperplasie deutlich größer, als bei denen mit regelrechten Läppchen, wobei die Unterschiede in der Sprossenanzahl zwischen den hyperplasierten und den normalen Läppchen deutlicher sind als in der Flächengröße.
Ohne hormonale Kontrazeptiva ist die Flächengröße der Läppchen bei lobulärer Hyperplasie um 39,8% größer als beim Normtyp, die Sprossenanzahl liegt um 164,3% höher.
Bei Anwendung von Ovulationshemmern liegt die Läppchengröße der hyperplasierten um 36% über der der regelrecht gebauten, die Sprossenanzahl um 133,4% darüber. Diese Angaben beziehen sich jeweils auf die Mittelwerte.
Obwohl sich bei allen vier Gruppen die Läppchengröße proportional zur Sprossenanzahl verhält, d.h. je größer die Fläche der Läppchen ist, desto mehr Sprossen weisen sie auf, sieht man bei allen Fällen mit lobulärer Hyperplasie eine relativ große Streuung der Werte. Es ist so, daß bei einer nur geringen Zunahme der Flächengröße der Läppchen deren Sprossenanzahl um ein Vielfaches ansteigt.
Zum Vergleich, ob sich bei den Fällen mit regelrechten Läppchen und denen mit hyperplasierten bezüglich Anwendung oder Nichtanwendung hormonaler Kontrazeptiva die beiden interessierenden Parameter Läppchengröße und Sprossenanzahl deutlich in ihren Werten voneinander unterscheiden, folgende graphische Darstellungen (Abb.3 und 4):
Nach statistischer Berechnung (U-Test) bestehen bei den Normtypen und den Fällen mit lobulärer Hyperplasie in der Flächengröße der Läppchen und in der Sprossenanzahl keine signifikanten Unterschiede ($p > 0{,}05$). Das heißt also, daß die Einnahme der

Pille bei regelrechtem als auch bei hyperplasiertem Drüsenparenchym keinen Einfluß auf diese beiden Parameter hat.

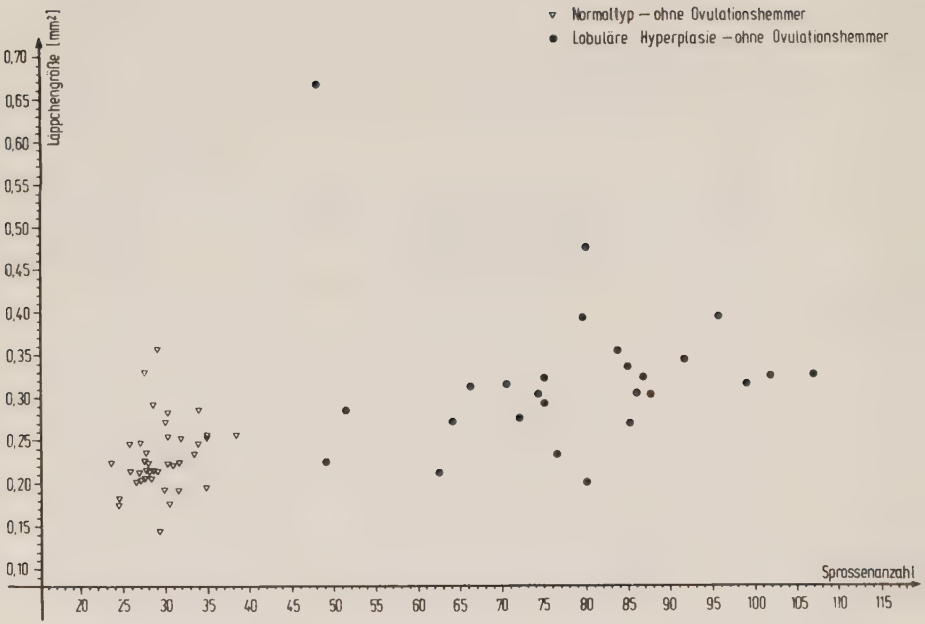

Abb.1: Beziehung zwischen der Größe der Läppchen und der Anzahl der Sprossen beim Normaltyp und bei lobulärer Hyperplasie ohne Einnahme von Ovulationshemmern.

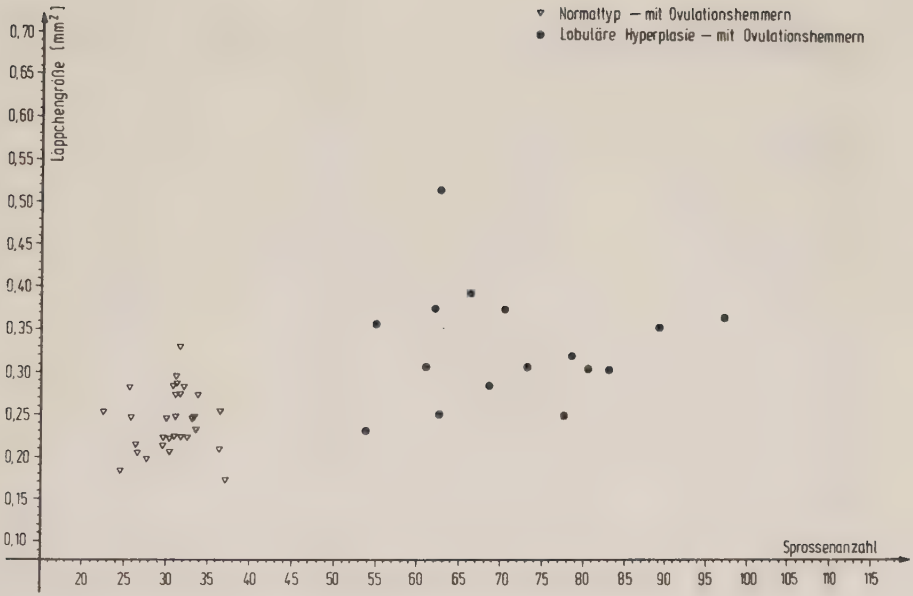

Abb.2: Beziehung zwischen der Größe der Läppchen und der Anzahl der Sprossen beim Normaltyp und bei lobulärer Hyperplasie mit Einnahme von Ovulationshemmern.

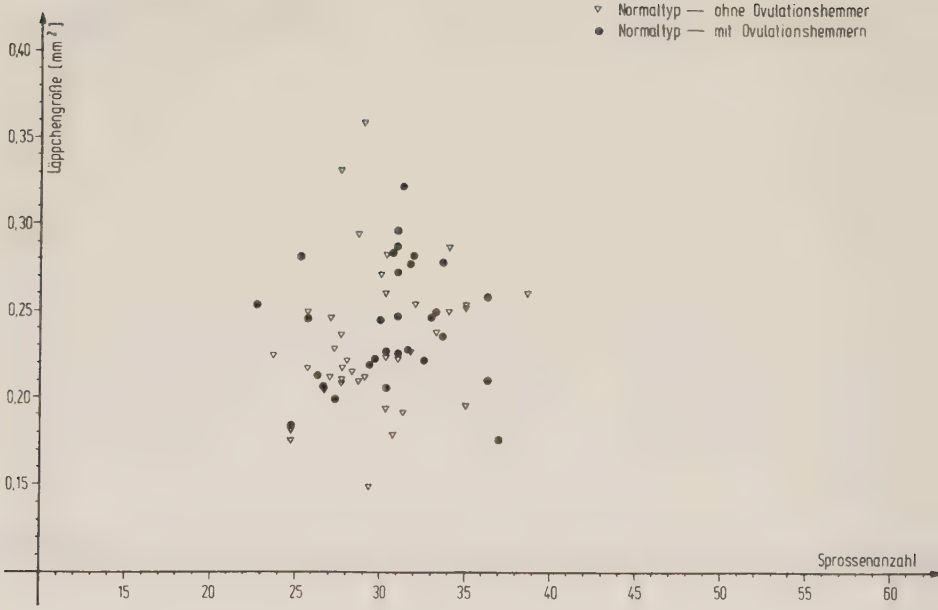

Abb.3: Beziehung zwischen Läppchengröße und Sprossenanzahl beim Normaltyp mit und ohne Einnahme von Ovulationshemmern.

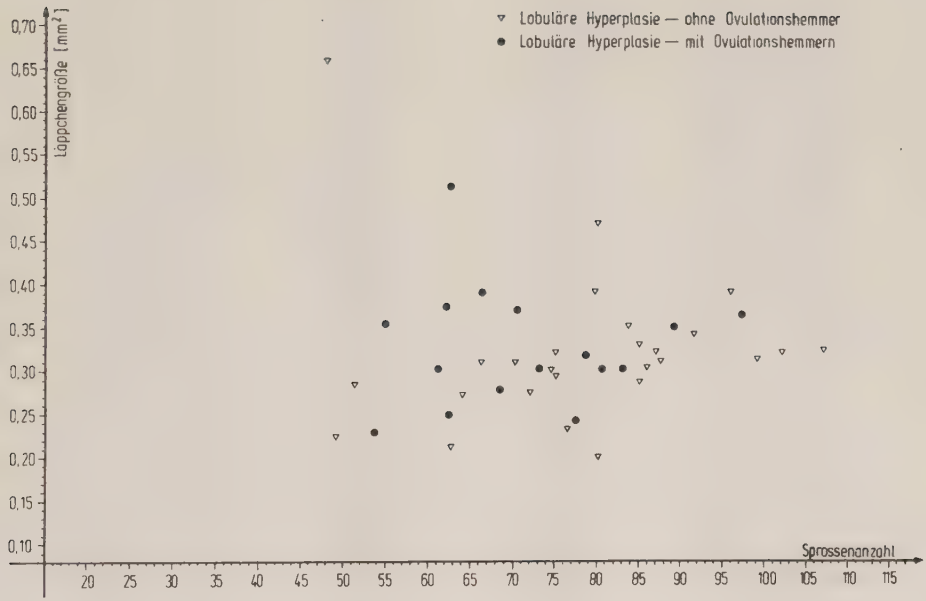

Abb.4: Beziehung zwischen Läppchengröße und Sprossenanzahl bei lobulärer Hyperplasie mit und ohne Einnahme von Ovulationshemmern.

Tab.1 NORMTYP - OHNE OVULATIONSHEMMER

Sprossenanzahl	Fläche (μm^2)	d (μm)
3o,3	222130	531,63
3o,7	178o70	476,o2
29,o	357730	674,88
35,o	252270	566,48
31,7	224ooo	534,45
27,7	216270	524,63
27,7	235730	547,42
27,3	228270	54o,2o
27,7	2o6930	513,13
25,7	249ooo	563,55
28,o	221 3oo	518,54
24,7	181730	48o,87
27,o	211870	519,11
33,3	237 3oo	549,56
3o,3	193 2oo	495,87
28,3	215 2oo	523,17
29,3	148270	434,84
27,7	33o270	648,26
23,7	224270	534,33
34,o	285 3oo	6o2,13
34,o	248770	562,53
31,o	221 3oo	53o,72
32,o	253470	567,84
27,7	2o84oo	515,16
35,o	252ooo	566,26
28,7	2o93oo	516,29
35,o	195730	499,14
3o,3	259470	574,6o
31,3	191 3oo	493,39
27,o	245 1oo	558,47
24,7	175870	472,97
28,7	292 8oo	61o,o2
25,7	217730	526,44
29,o	211470	518,65
26,7	2o4ooo	5o9,52
3o,o	27o6oo	586,79
38,7	259o70	574,o4
3o,3	281730	598,74
Mittelwert	Mittelwert	
29,6	232o6o μm^2	= o,232o6 mm^2
	d = 542,75 μm	= o,54275 mm

Tab.2 NORMTYP - MIT OVULATIONSHEMMERN

Sprossenanzahl	Fläche (μm^2)	d (μm)
32,56	221730	531,18
27,30	199600	503,99
33,0	246400	559,94
31,0	246400	559,94
30,7	282130	599,31
33,3	248800	562,65
25,3	281600	598,63
31,0	286070	603,25
31,3	330000	648,49
31,0	271070	587,35
24,7	184000	483,69
31,7	276000	592,76
31,0	225200	535,24
22,7	253070	567,50
29,3	218270	527,00
26,7	206130	512,11
31,0	295870	613,41
29,7	221870	531,29
37,0	174930	471,73
25,7	245200	558,59
33,7	277070	593,78
36,3	209300	516,29
30,3	226530	536,82
30,3	205200	510,98
26,3	212530	520,00
36,3	257070	572,01
30,0	243870	557,01
32,0	281470	598,40
33,7	234400	546,40
31,7	226400	536,82

Mittelwert 30,5

Mittelwert 242940 μm^2 = 0,24294 mm^2

d = 555,73 μm = 0,55573 mm

Tab.3 LOBULÄRE HYPERPLASIE - OHNE OVULATIONSHEMMER

Sprossenanzahl	Fläche (μm^2)	d (μm)
48,o	6647oo	919,66
87,3	3172oo	635,4o
51,3	286ooo	6o3,25
64,o	27147o	587,69
8o,o	2o28oo	5o7,94
85,o	29o7oo	6o8,11
7o,7	31773o	635,85
86,o	3o64oo	624,57
87,o	32227o	64o,48
62,7	2136oo	521,36
79,3	39427o	7o8,27
91,3	34227o	659,88
49,o	22887o	539,64
85,o	33427o	652,21
75,o	3227oo	64o,82
76,7	23159o	542,79
99,o	3196oo	637,77
75,o	294ooo	613,41
83,7	3548oo	672,o6
74,7	3o293o	62o,85
1o7,o	32773o	645,89
66,3	3132oo	631,34
1o2,o	3228oo	64o,82
8o,o	47557o	777,76
72,o	278ooo	594,79
95,7	398ooo	711,66

Mittelwert

78,2

Mittelwert

324360 μm^2 = o,32436 mm^2

d = 642,61 μm = o,64261 mm

Tab.4 LOBULÄRE HYPERPLASIE - MIT OVULATIONSHEMMERN

Sprossenanzahl	Fläche (μm^2)	d (μm)
62,7	514ooo	8o8,78
62,o	37453o	69o,34
66,3	3952oo	7o9,29
62,3	25187o	566,o3
73,o	3o67oo	624,8o
7o,7	371 3oo	687,4o
77,3	2464oo	559,94
61,o	3o56oo	623,67
89,o	355o6o	672,o6
68,3	28o27o	6o7,32
83,o	3o213o	5o7,o4
8o,7	3o7o7o	624,91
53,7	23o53o	541,55
78,7	32o27o	638,34
97,o	36947o	685,6o
55,o	3576oo	674,54
Mittelwert	Mittelwert	
71,3	33o5oo μm^2 = o,33o5 mm^2	
	d = 648,82 μm = o,64882 mm	

2. Verteilung der Fälle nach Läppchengröße und Sprossenanzahl

Bei den Normtypen der Lobuli ohne und mit Anwendung oraler Kontrazeptiva ergeben sich sowohl bei der Flächengröße der Läppchen als auch bei der Sprossenzahl deutliche Häufigkeitsgipfel, in deren Bereichen die Durchschnittswerte für die jeweiligen Größen liegen. Dabei bewegen sich jeweils in rund 8o% der Fälle die Sprossenzahl zwischen 25 und 34 pro Läppchen und die Flächengröße zwischen o,2o und o,299$\overline{9}$ mm^2 (Tab. 5, Abb.5, 6).

Bei lobulärer Hyperplasie ergibt sich unabhängig von der Einnahme von Kontrazeptiva eine breite Streuung, die von Sprossenzahlen von 45 bis maximal loo und mehr reicht. Eine quantitative Häufung der Fälle liegt bei einer Sprossenzahl von 7o bis 89 pro Lobulus (Tab. 6, Abb.7, 8). Abweichungen der Fälle mit Ovulationshemmereinnahme von denen ohne Kontrazeptiva waren histometrisch hier nicht zu erfassen.

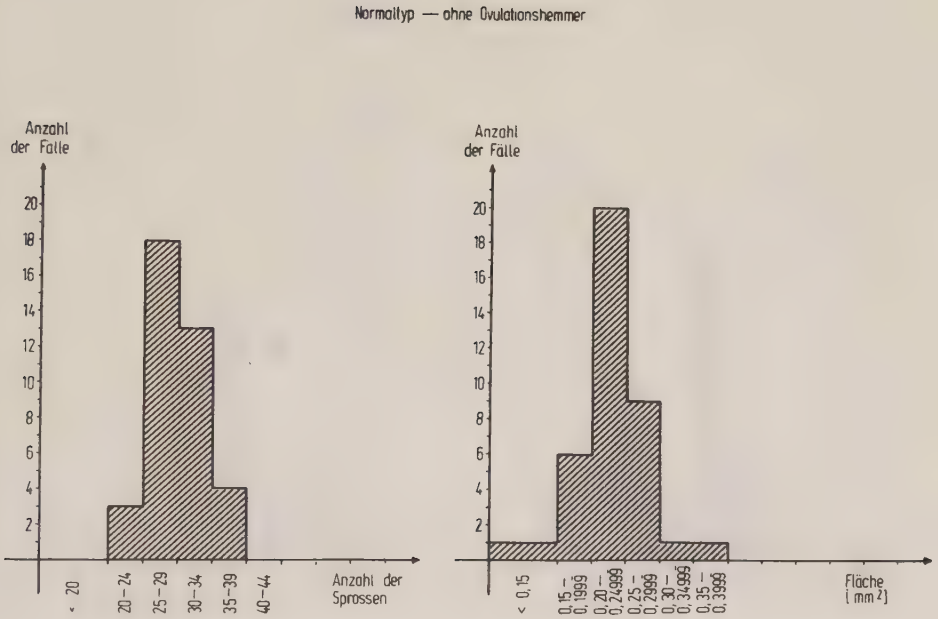

Abb.5: Beziehung zwischen Fallzahl und Sprossenzahl bzw. Flächengröße der Läppchen beim Normaltyp ohne Einnahme von Ovulationshemmern.

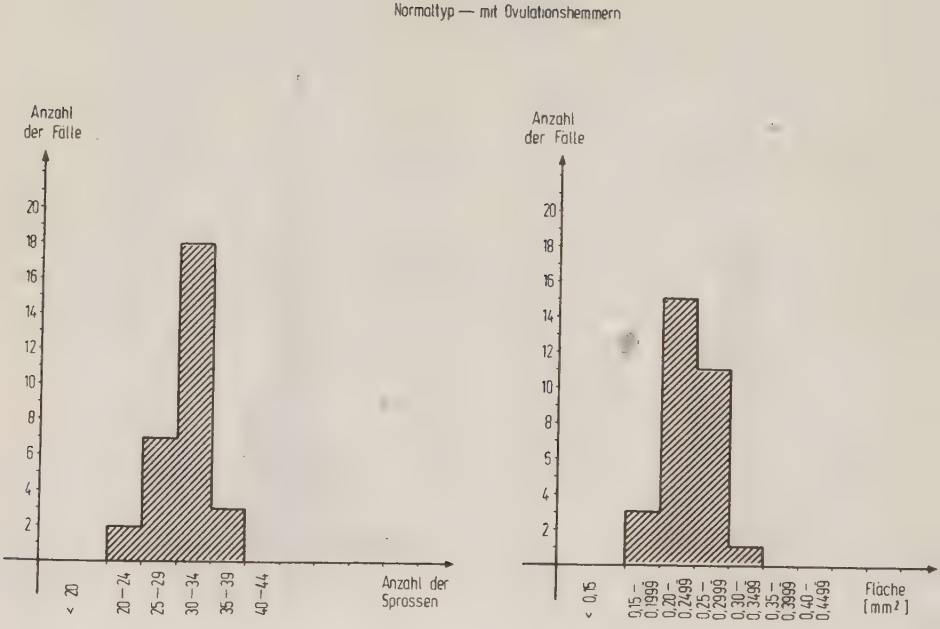

Abb.6: Beziehung zwischen Fallzahl und Sprossenzahl bzw. Flächengröße der Läppchen beim Normaltyp mit Einnahme von Ovulationshemmern.

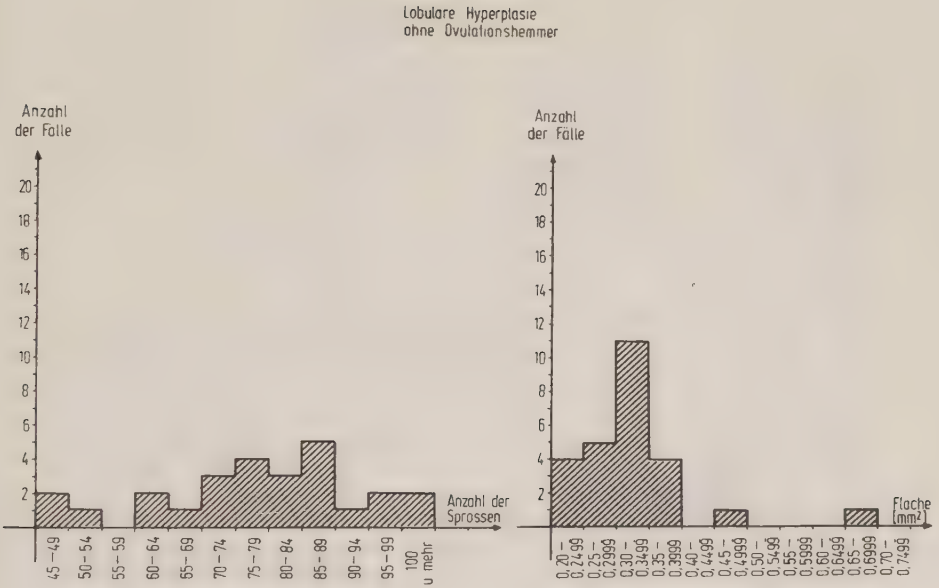

Abb.7: Beziehung zwischen Fallzahl und Sprossenzahl bzw. Flächengröße der Läppchen bei lobulärer Hyperplasie ohne Einnahme von Ovulationshemmern.

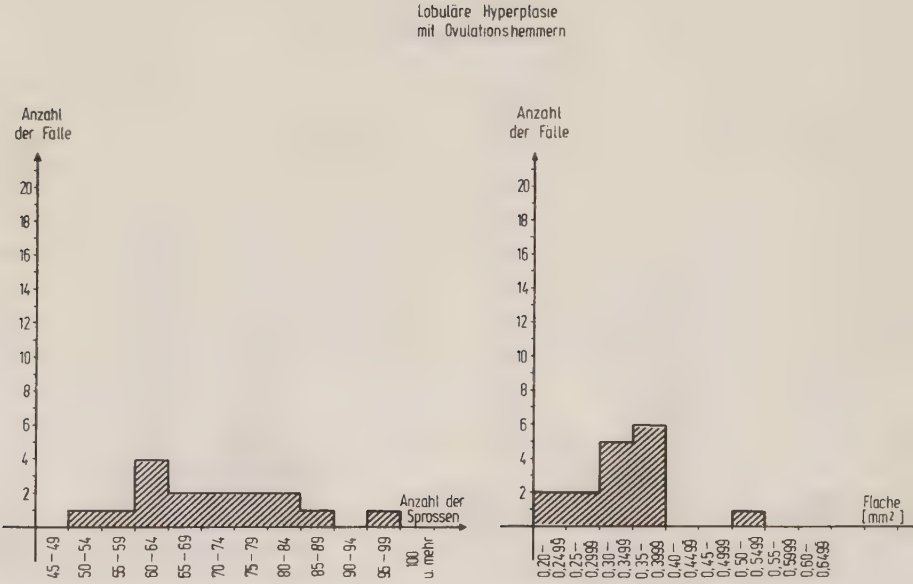

Abb.8: Beziehung zwischen Fallzahl und Sprossenzahl bzw. Flächengröße der Läppchen bei lobulärer Hyperplasie mit Einnahme von Ovulationshemmern.

Tab.5 NORMTYP - OHNE OVULATIONSHEMMER

Sprossen-anzahl	Anzahl der Fälle	Fläche (mm^2)	Anzahl der Fälle
2o - 24	7,9 % (3)	<o,15	2,6 % (1)
25 - 29	47,4 % (18)	o,15-o,199$\overline{9}$	15,8 % (6)
3o - 34	34,2 % (13)	o,2o-o,249$\overline{9}$	52,6 % (2o)
35 - 39	1o,5 % (4)	o,25-o,299$\overline{9}$	23,7 % (9)
4o - 44		o,3o-o,349$\overline{9}$	2,6 % (1)
		o,35-o,399$\overline{9}$	2,6 % (1)

NORMTYP - MIT OVULATIONSHEMMERN

Sprossen-anzahl	Anzahl der Fälle	Fläche (mm^2)	Anzahl der Fälle
15 - 19		<o,15	
2o - 24	6,7 % (2)	o,15-o,199$\overline{9}$	1o,o % (3)
25 - 29	23,3 % (7)	o,2o-o,249$\overline{9}$	5o,o % (15)
3o - 34	6o,o % (18)	o,25-o,299$\overline{9}$	36,7 % (11)
35 - 39	1o,o % (3)	o,3o-o,349$\overline{9}$	3,3 % (1)
4o - 44		o,35-o,399$\overline{9}$	
45 - 49		o,4o-o,449$\overline{9}$	

Tab.6 LOBULÄRE HYPERPLASIE - OHNE OVULATIONSHEMMER

Sprossen-anzahl	Anzahl der Fälle	Fläche (mm^2)	Anzahl der Fälle
45 - 49	7,7 % (2)	o,2o-o,249$\overline{9}$	15,4 % (4)
5o - 54	3,8 % (1)	o,25-o,299$\overline{9}$	19,2 % (5)
55 - 59		o,3o-o,349$\overline{9}$	42,3 % (11)
6o - 64	7,7 % (2)	o,35-o,399$\overline{9}$	15,4 % (4)
65 - 69	3,8 % (1)	o,4o-o,449$\overline{9}$	
7o - 74	11,5 % (3)	o,45-o,499$\overline{9}$	3,8 % (1)
75 - 79	15,4 % (4)	o,5o-o,549$\overline{9}$	
8o - 84	11,5 % (3)	o,55-o,599$\overline{9}$	
85 - 89	19,2 % (5)	o,6o-o,649$\overline{9}$	
9o - 94	3,8 % (1)	o,65-o,699$\overline{9}$	3,8 % (1)
95 - 99	7,7 % (2)		
1oo u.mehr	7,7 % (2)		

LOBULÄRE HYPERPLASIE - MIT OVULATIONSHEMMERN

Sprossen-anzahl	Anzahl der Fälle	Fläche (mm^2)	Anzahl der Fälle
5o - 54	6,25 % (1)	o,2o-o,249$\overline{9}$	12,5 % (2)
55 - 59	6,25 % (1)	o,25-o,299$\overline{9}$	12,5 % (2)
6o - 64	25,oo % (4)	o,3o-o,349$\overline{9}$	31,25% (5)
65 - 69	12,5o % (2)	o,35-o,399$\overline{9}$	37,5 % (6)
7o - 74	12,5o % (2)	o,4o-o,449$\overline{9}$	
75 - 79	12,5o % (2)	o,45-o,499$\overline{9}$	
8o - 84	12,5o % (2)	o,5o-o,549$\overline{9}$	6,25% (1)
85 - 89	6,25 % (1)	o,55-o,599$\overline{9}$	
9o - 94			
95 - 1oo	6,25 % (1)		

3. Altersverteilung des Kollektivs

Hinsichtlich der Altersverteilung der untersuchten Gruppen ist festzustellen, daß Frauen, die Ovulationshemmer eingenommen haben, bei der Probeexzision in der Mehrzahl etwas jünger waren als die Frauen ohne Kontrazeptiva.

Frauen mit normalen Drüsenläppchen ohne Ovulationshemmer waren im Mittel 25 bis 39 Jahre alt (76,3%), Frauen mit Kontrazeptiva ergeben eine gleichmäßigere Häufigkeit in den Altersgruppen von 2o - 39 Jahren (Tab.6, Abb.9).

Bei lobulärer Hyperplasie ohne Ovulationshemmer ergeben sich unterschiedliche Verteilungen mit einer Gruppe bis zum 2o. Jahr und einem Frequenzanstieg zwischen dem 35. und 44. Jahr.

Lobuläre Hyperplasie mit Ovulationshemmern häuft sich zwischen dem 25. und 39. Jahr. Ein zeitlich vorgelagertes Altersmaximum liegt zwischen dem 3o. bis 34. Jahr (Tab. 6, Abb.1o).

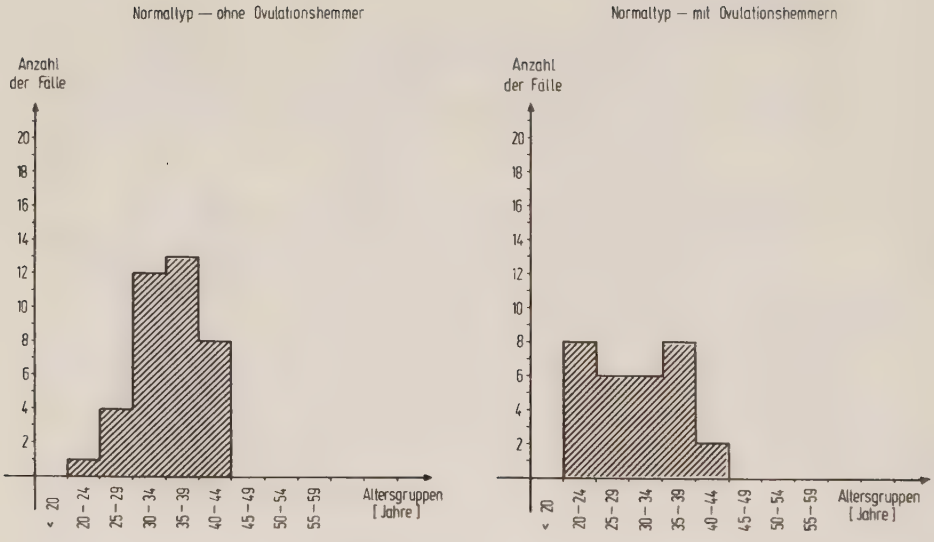

Abb.9: Verteilung der Fälle nach Altersgruppen beim Normaltyp mit und ohne Einnahme von Ovulationshemmern.

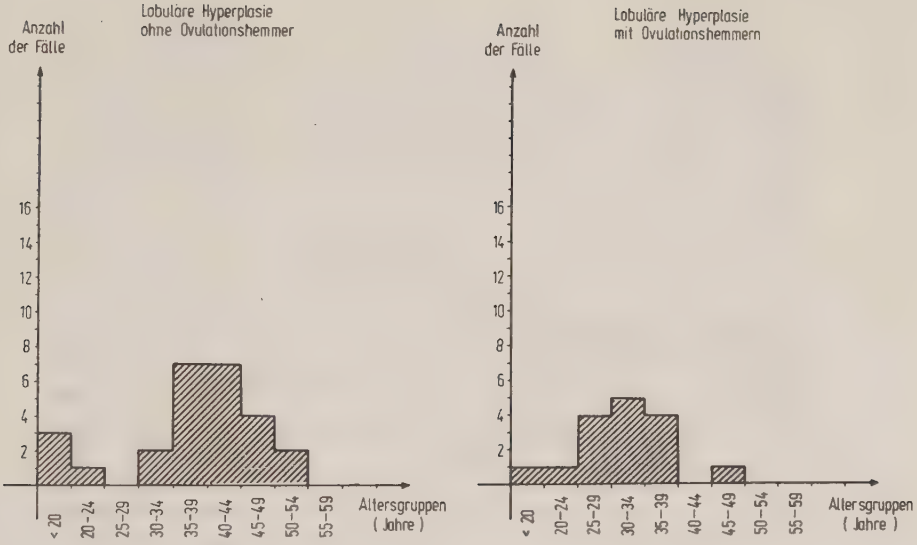

Abb.1o: Verteilung der Fälle nach Altersgruppen bei lobulärer Hyperplasie mit und ohne Einnahme von Ovulationshemmern.

Tab.7 ALTERSVERTEILUNG

NORMTYP

Alter (Jahre)	Anzahl der Fälle ohne Ovulationshemmer	mit Ovulationshemmern
< 2o		
2o - 24	2,6 % (1)	26,6 % (8)
25 - 29	1o,5 % (4)	2o,o % (6)
3o - 34	31,6 % (12)	2o,o % (6)
35 - 39	34,2 % (13)	26,6 % (8)
4o - 44	21,1 % (8)	6,6 % (2)
45 - 49		
5o - 54		

LOBULÄRE HYPERPLASIE

Alter (Jahre	Anzahl der Fälle ohne Ovulationshemmer	mit Ovulationshemmern
< 2o	11,5 % (3)	6,25 % (1)
2o - 24	3,8 % (1)	6,25 % (1)
25 - 29		25,o % (4)
3o - 34	7,7 % (2)	31,25 % (5)
35 - 39	26,9 % (7)	25,o % (4)
4o - 44	26,9 % (7)	
45 - 49	15,4 % (4)	6,25 % (1)
5o - 54	7,7 % (2)	

4. Alter, Sprossenanzahl und Läppchengröße

Bei den Gruppen mit regelrechten Lobuli sind die absoluten Werte für die Flächengröße der Läppchen und für die Anzahl der Sprossen sowohl bei Einnahme von Ovulationshemmern als auch ohne Kontrazeptiva in den einzelnen Jahrgängen relativ gleich groß und gleichmäßig verteilt.
Nach Abb.11 erscheint es jedoch so, als nehme beim Normtyp bei Anwendung von Ovulationshemmern die Sprossenanzahl mit dem Alter ab. In den Fällen ohne hormonale Kontrazeptiva wird ein umgekehrtes Verhalten vorgetäuscht. Statistisch ergibt sich hierfür jedoch kein signifikanter Zusammenhang.
Bezüglich der Läppchengröße ist festzustellen, daß diese bei beiden Gruppen des Normtyps mit steigendem Alter abnimmt (Abb.12). In den Fällen, in denen die Pille nicht eingenommen worden ist, hat sich dieser Sachverhalt im Sinne einer positiven Korrelation als signifikant erwiesen ($p < o,o5$). Bei den Fällen mit lobulärer Hyperplasie ergibt sich für die Läppchengröße entsprechendes. Auch hier werden sowohl bei der Gruppe mit Kontrazeptiva als auch ohne keine bedeutenden Unterschiede in den alterskorrelierten Größen deutlich (Abb.13).
Bei der Sprossenanzahl kann man in beiden Gruppen, das heißt mit und ohne Kontrazeptiva, eine Abhängigkeit vom Alter dahingehend ablesen, daß mit zunehmendem Alter die Sprossenanzahl steigt. Diese Beobachtung ist statistisch nach Ermittlung des Korrelationskoeffizienten signifikant ($p < o,o5$ für die Fälle mit Ovulationshemmern; $p < o,o1$ für die Fälle ohne Ovulationshemmer) (Abb.14).

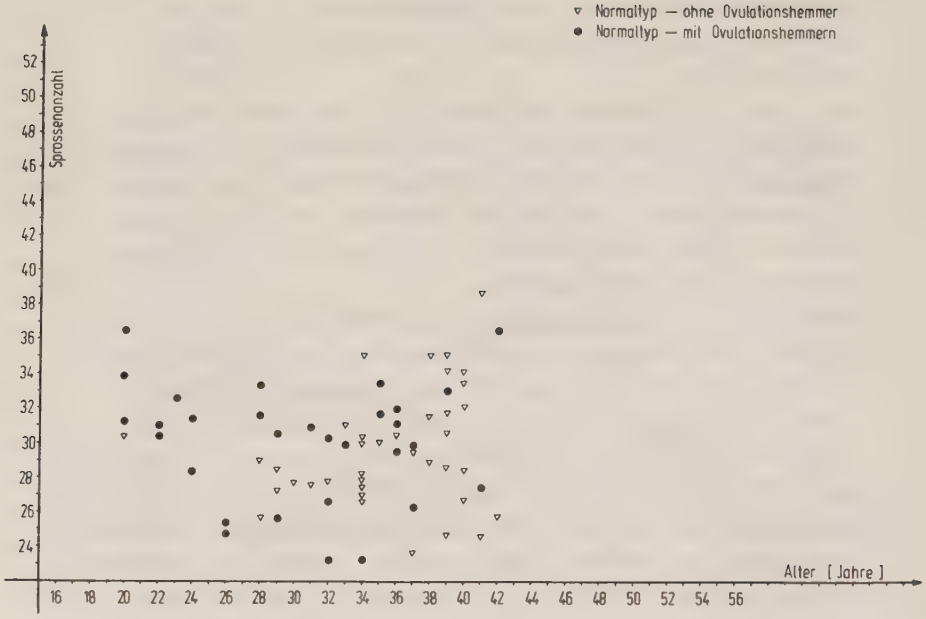

Abb.11: Beziehung zwischen Sprossenanzahl der Läppchen und Alter der Frauen beim Normaltyp mit und ohne Einnahme von Ovulationshemmern.

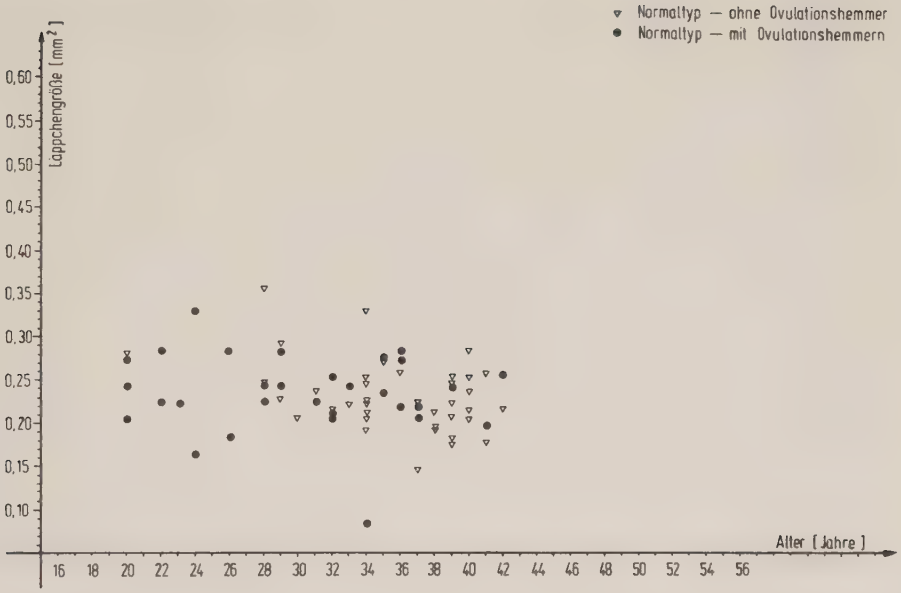

Abb.12: Beziehung zwischen Läppchengröße und Alter der Frauen beim Normaltyp mit und ohne Einnahme von Ovulationshemmern.

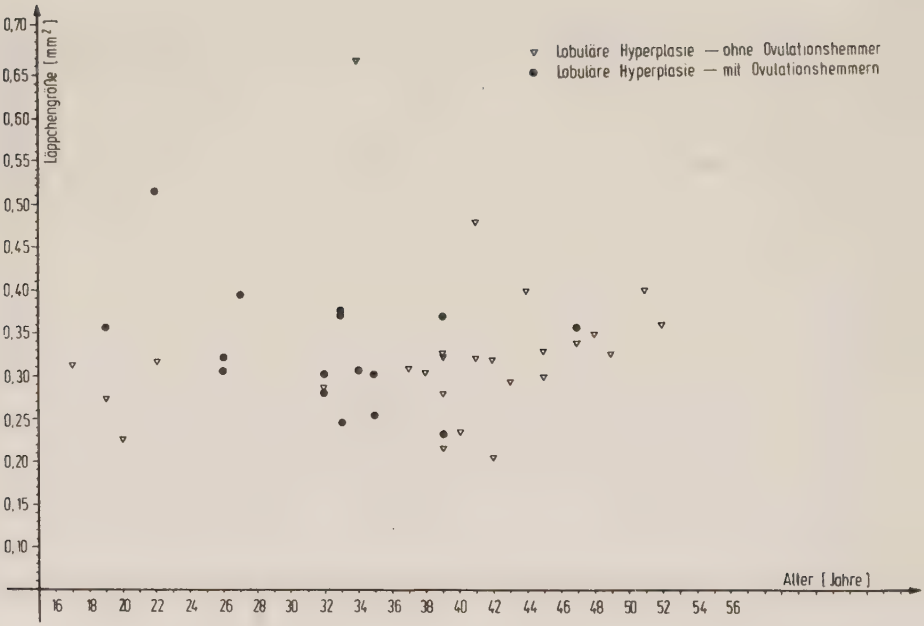

Abb.13: Beziehung zwischen Läppchengröße und Alter der Frauen bei lobulärer Hyperplasie mit und ohne Einnahme von Ovulationshemmern.

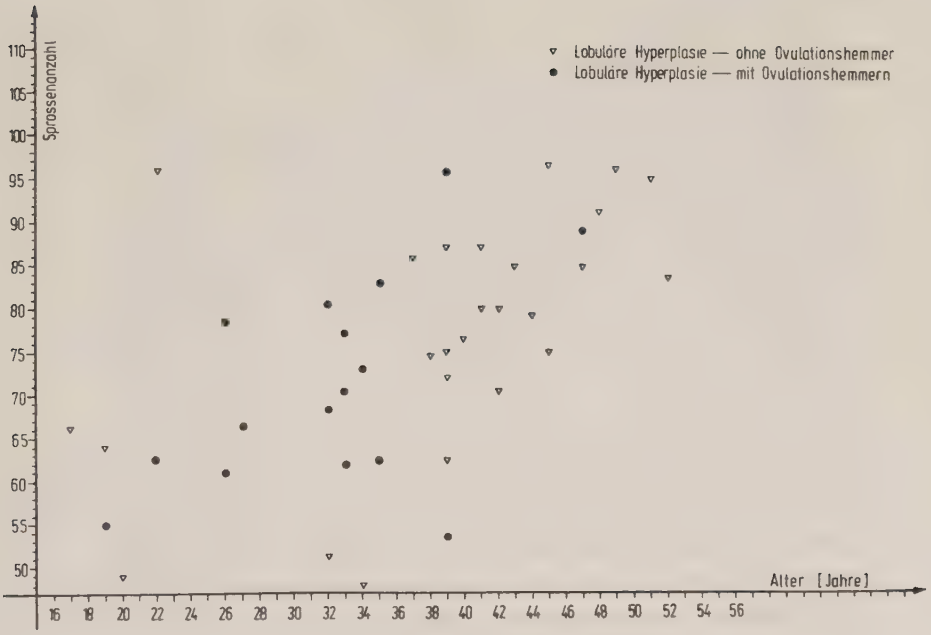

Abb.14: Beziehung zwischen Sprossenanzahl der Läppchen und Alter der Frauen bei lobulärer Hyperplasie mit und ohne Einnahme von Ovulationshemmern.

5. Verteilung der Diagnosen

Sowohl bei den Normtypen als auch bei den Fällen mit lobulärer Hyperplasie lagen verschiedene benigne Mammaerkrankungen vor, deretwegen die Exzisionsbiopsie vorgenommen worden war.
Auffällig ist der hohe Anteil der Diagnosen Mastopathia cystica fibrosa und Adenofibromatose, wobei die Mastopathia cystica fibrosa bei den Frauen häufiger vorkommt, die keine Ovulationshemmer genommen haben, während die Diagnose Adenofibromatose bei den Frauen überwiegt, die hormonale Antikonzeptiva verwandt haben (Tab.7).
Bemerkenswert erscheint ebenfalls die Tatsache, daß die Mastopathia cystica fibrosa mit Epithelproliferationen in wesentlich geringerer Anzahl bei den Frauen mit Kontrazeptiva vorkommt als bei Frauen, die die Pille nicht genommen haben.
Verteilt auf die beiden Gruppen Normtyp und lobuläre Hyperplasie ergibt sich jeweils das gleiche, wie es oben für die Fälle insgesamt gesagt worden ist (Tab. 8 und 9).
Bezüglich der anderen Diagnosen ist interessant, daß Fibroadenome bei den Fällen mit lobulärer Hyperplasie gar nicht, wohl aber bei den Normtypen aufgetreten sind und hier in einem höheren Anteil bei den Frauen, die keine oralen Kontrazeptiva genommen haben. Wenn auch die Fallzahl zu klein ist, um richtungsweisende Schlüsse zu ziehen, ist doch erwähnenswert, daß insgesamt Sekretionen bei den Frauen mit Steroidkontrazeptiva seltener beobachtet worden sind, als bei den Frauen ohne. Beim Normtyp traten nur in zwei Fällen ohne Ovulationshemmer Sekretionen auf, bei den Fällen mit lobulärer Hyperplasie sowohl bei den Fällen mit und ohne Ovulationshemmer jeweils einmal.

Tab.8 NORMTYP UND LOBULÄRE HYPERPLASIE

Diagnosen	Anteil der Diagnosen	
	ohne Ovulationshemmer	mit Ovulationshemmern
Mcf[a]		
I[b]	65,6 % (42)	36,9 % (17)
II[c]	23,4 % (15)	6,5 % (3)
III[d]		
Fibrosis mammae	1,6 % (1)	13,o % (6)
Sklerosierende Adenose	3,1 % (2)	
Gangektasie (Sekretion)	4,7 % (3)	2,2 % (1)
Mazoplasie	6,2 % (4)	4,3 % (2)
Fibroadenom	9,4 % (6)	6,5 % (3)
Adenofibromatose	32,8 % (21)	52,1 % (24)
Mastitis		4,3 % (2)

a) Mcf = Mastopathia cystica fibrosa
b) I = ohne Epithelproliferationen
c) II = mit Epithelproliferationen
d) III = mit Atypien

Prozentangaben in bezug auf die jeweilige Fallanzahl; Summe jeweils > loo% da teilweise mehrere Diagnosen pro Fall

Tab.9 NORMTYP

Diagnosen	Anteil der Diagnosen	
	ohne Ovulationshemmer	mit Ovulationshemmern
Mcf[a]		
I[b]	71,o % (27)	5o,o % (15)
II[c]	18,4 % (7)	6,7 % (2)
III[d]		
Fibrosis mammae	2,6 % (1)	1o,5 % (4)
Sklerosierende Adenose		
Gangektasie (Sekretion)	5,3 % (2)	
Mazoplasie	5,3 % (2)	6,7 % (2)
Fibroadenom	15,8 % (6)	1o,o % (3)
Adenofibromatose	34,2 % (13)	56,7 % (17)
Mastitis		6,7 % (2)

a) Mcf = Mastopathia cystica fibrosa
b) I = ohne Epithelproliferationen
c) II = mit Epithelproliferationen
d) III = mit Atypien

Prozentangaben in bezug auf die jeweilige Fallanzahl; Summe jeweils > 1oo% da teilweise mehrere Diagnosen pro Fall

Tab.1o LOBULÄRE HYPERPLASIE

Zusatzdiagnosen	Anteil der Diagnosen	
	ohne Ovulations-hemmer	mit Ovulations-hemmern
Mcf[a]		
I[b]	57,7 % (15)	12,5 % (2)
II[c]	3o,8 % (8)	6,25 % (1)
III[d]		
Fibrosis mammae		12,5 % (2)
Sklerosierende Adenose	7,7 % (2)	
Gangektasie (Sekretion)	3,8 % (1)	6,25 % (1)
Mazoplasie	7,7 % (2)	
Fibroadenom		
Adenofibromatose	3o,8 % (8)	43,75 % (7)
Mastitis		

a) Mcf = Mastopathia cystica fibrosa
b) I = ohne Epithelproliferationen
c) II = mit Epithelproliferationen
d) III = mit Atypien

Prozentangaben in bezug auf die jeweilige Fallanzahl; Summe jeweils > loo% da teilweise mehrere Diagnosen pro Fall

6. Alter und Diagnosen

Die in den Tabellen 11 bis 18 aufgeschlüsselte Altersverteilung der gestellten pathohistologischen Diagnosen der bioptisch untersuchten Fälle unseres Ausgangsmaterials ist an der im Pathologischen Institut der Städtischen Kliniken Fulda angewendeten Terminologie orientiert. Da es sich bei dieser Studie um Frauen der jüngeren Altersklassen handelt, stehen jene Erkrankungen im Vordergrund der Diagnostik, die in diesen Jahren am häufigsten auftreten. Das heißt, daß die Formen der Mastopathia cystica fibrosa ohne besondere Epithelproliferationen und ohne Atypien dominieren. Dazu zählen Aufbaustörungen der Drüsenläppchen mit unterschiedlich ausgeprägter Fibrose, die ohne Zystenbildung vorkommen und die summarisch und deskriptiv als Adenofibromatose bezeichnet werden. Hierzu zählt auch die sog. Mazoplasie (GESCHICKTER, 1948).
Aus den Tabellen der Altersverteilung (Tab.15 bis 18) geht hervor, daß Adenofibromatose und Mazoplasie häufiger bei jüngeren Frauen vorkommen, das heißt vom 2o. bis 35. Jahr und die Formen der Mastopathia cystica fibrosa vom 3o. Jahr an bis zum 49 Jahr. Dieser Sachverhalt entspricht allgemeinen Erfahrungen über die Altersfrequenz dysplastischer Brustdrüsenerkrankungen. Im Hinblick auf die Anwendung von Ovulationshemmern ist festzustellen, daß sich signifikante Unterschiede mit und ohne Kontrazeptiva in der Altersverteilung und Frequenz der genannten Erkrankungen nicht ergeben haben. Auch die untersuchten Drüsenläppchen wiesen keine Abweichungen auf.

Tab.11 FREQUENZ DER GESTELLTEN DIAGNOSEN UND ALTERSVERTEILUNG

Normtyp ohne Ovulationshemmer

Diagnose	Anzahl der Diagnosen	Alter (Jahre)
Mcf[a]		
I[b]	27	24/28/3o/3o/31/32/33/34/34/34/34/35/37/37/37/38/38/39/39/39/39/39/39/4o/4o/4o/
II[c]	7	37/38/38/38/39/4o/4o/
III[d]		
Fibrosis mammae		
Sklerosierende Adenose		
Gangektasie (Sekretion)	2	42/2o/
Mazoplasie	2	37/41/
Fibroadenom	6	24/28/34/34/4o/41/
Adenofibromatose	13	28/29/32/34/34/34/34/34/36/39/41/41/42/
Mastitis		

a) Mcf = Mastopathia cystica fibrosa
b) I = ohne Epithelproliferationen
c) II = mit Epithelproliferationen
d) III = mit Atypien

Summe > 38, da bei verschiedenen Fällen mehrere Diagnosen.

Tab.12 FREQUENZ DER GESTELLTEN DIAGNOSEN UND ALTERSVERTEILUNG

Normtyp mit Ovulationshemmern

Diagnose	Anzahl der Diagnosen	Alter (Jahre)
Mcf[a]		
I[b]	15	2o/2o/23/24/29/3o/ 31/32/32/32/35/36/ 37/39/44/
II[c]	2	37/46/
III[d]		
Fibrosis mammae	4	22/28/32/42/
Sklerosierende Adenose		
Gangektasie (Sekretion)		
Mazoplasie	2	29/32/
Fibroadenom	3	2o/23/28/
Adenofibromatose	17	2o/22/22/22/24/26/ 28/29/32/33/35/36/ 36/36/37/42/42/
Mastitis	2	29/44/

a) Mcf = Mastopathia cystica fibrosa
b) I = ohne Epithelproliferationen
c) II = mit Epithelproliferationen
d) III = mit Atypien

Summe > 3o, da bei verschiedenen Fällen mehrere Diagnosen.

Tab.13 FREQUENZ DER GESTELLTEN DIAGNOSEN UND ALTERSVERTEILUNG

Lobuläre Hyperplasie ohne Ovulationshemmer

Diagnose	Anzahl der Diagnosen	Alter (Jahre)
Mcf[a]		
I[b]	15	22/37/37/39/39/4o/ 41/42/42/43/45/45/ 47/48/52/
II[c]	8	35/37/39/42/42/47/ 48/49/
III[d]		
Fibrosis mammae		
Sklerosierende Adenose	2	41/43/
Gangektasie (Sekretion)	1	41/
Mazoplasie	2	17/41/
Fibroadenom		
Adenofibromatose	8	19/2o/32/38/39/39/ 39/45
Mastitis		

a) Mcf = Mastopathia cystica fibrosa
b) I = ohne Epithelproliferationen
c) II = mit Epithelproliferationen
d) III = mit Atypien

Summe > 26, da bei verschiedenen Fällen mehrere Diagnosen.

Tab.14 FREQUENZ DER GESTELLTEN DIAGNOSEN UND ALTERSVERTEILUNG

Lobuläre Hyperplasie mit Ovulationshemmern

Diagnose	Anzahl der Diagnosen	Alter (Jahre)
Mcf[a]		
I[b]	2	41/47/
II[c]	1	25/
III[d]		
Fibrosis mammae	2	19/33/
Sklerosierende Adenose		
Gangektasie (Sekretion)	1	26/
Mazoplasie		
Fibroadenom		
Adenofibromatose	7	27/32/32/33/33/34/35/
Mastitis		

a) Mcf = Mastopathia cystica fibrosa
b) I = ohne Epithelproliferationen
c) II = mit Epithelproliferationen
d) III = mit Atypien

Summe < 16, da einzelne Fälle ohne weitere Diagnose.

Tab.15 ALTERSVERTEILUNG DER GESTELLTEN DIAGNOSEN

Normtyp ohne Ovulationshemmer

Diagnose	Alter (Jahre)					
	2o-24	25-29	3o-34	35-39	4o-44	45-49
Mcf[a]						
I[b]	1	1	1o	12	3	
II[c]				5	2	
III[d]						
Fibrosis mammae						
Sklerosierende Adenose						
Gangektasie (Sekretion)	1				1	
Mazoplasie				1	1	
Fibroadenom	1	1	2		2	
Adenofibromatose		2	6	2	3	
Mastitis						

a) Mcf = Mastopathia cystica fibrosa
b) I = ohne Epithelproliferationen
c) II = mit Epithelproliferationen
d) III = mit Atypien

Summe > Fallanzahl, da verschiedene Fälle mit mehreren Diagnosen.

Tab.16 ALTERSVERTEILUNG DER GESTELLTEN DIAGNOSEN

Normtyp mit Ovulationshemmern

Diagnose	Alter (Jahre)					
	2o-24	25-29	3o-34	35-39	4o-44	45-49
Mcf[a]						
I[b]	4	1	5	4	1	
II[c]				1		1
III[d]						
Fibrosis mammae	1	1	1		1	
Sklerosierende Adenose						
Gangektasie (Sekretion)						
Mazoplasie		1	1			
Fibroadenom	2	1				
Adenofibromatose	5	3	2	5	2	
Mastitis		1			1	

a) Mcf = Mastopathia cystica fibrosa
b) I = ohne Epithelproliferationen
c) II = mit Epithelproliferationen
d) III = mit Atypien

Summe > Fallanzahl, da verschiedene Fälle mit mehreren Diagnosen.

Tab.17 ALTERSVERTEILUNG DER GESTELLTEN DIAGNOSEN

Lobuläre Hyperplasie ohne Ovulationshemmer

Diagnose	Alter (Jahre)					
	2o-24	25-29	3o-34	35-39	4o-44	45-49
Mcf[a]						
I[b]	1			4	5	5
II[c]			1	2	2	3
III[d]						
Fibrosis mammae						
Sklerosierende Adenose					2	
Gangektasie (Sekretion)					1	
Mazoplasie	1				1	
Fibroadenom						
Adenofibromatose	2		1	4		1
Mastitis						

a) Mcf = Mastopathia cystica fibrosa
b) I = ohne Epithelproliferationen
c) II = mit Epithelproliferationen
d) III = mit Atypien

Summe > Fallanzahl, da verschiedene Fälle mit mehreren Diagnosen.

Tab.18 ALTERSVERTEILUNG DER GESTELLTEN DIAGNOSEN

Lobuläre Hyperplasie mit Ovulationshemmern

Diagnose	Alter (Jahre)					
	2o-24	25-29	3o-34	35-39	4o-44	45-49
Mcf[a]						
I[b]					1	1
II[c]		1				
III[d]						
Fibrosis mammae	1		1			
Sklerosierende Adenose						
Gangektasie (Sekretion)		1				
Mazoplasie						
Fibroadenom						
Adenofibromatose		1	5	1		
Mastitis						

a) Mcf = Mastopathia cystica fibrosa
b) I = ohne Epithelproliferationen
c) II = mit Epithelproliferationen
d) III = mit Atypien

Summe < Fallanzahl, da verschiedene Fälle ohne Zusatz-Diagnose.

7. Diagnosen und Dauer der Einnahme der Ovulationshemmer vor der Probeexzision

Bei den Fällen mit lobulärer Hyperplasie wurden die Zusatzdiagnosen nicht mitberücksichtigt. Bei den Normtypen wurden nur die Fälle aufgelistet, bei denen die Einnahmedauer mitangegeben war (Tab.19).
Bei Unterbrechnungen der Pilleneinnahme von mehr als einem halben Jahr und unregelmäßigem Gebrauch wurden die Zeiten getrennt aufgeführt.
Insgesamt wurde bei allen pathologischen Drüsenveränderungen die Pille bis zur erfolgten Probeexzision am häufigsten zwischen einem und fünf Jahren genommen. Bei den Normtypen lag in keinem Fall die Anwendungsdauer unter einem Jahr, während in der Gruppe mit lobulärer Hyperplasie drei Frauen weniger als ein Jahr Ovulationshemmer eingenommen hatten, bis die Probeexzision vorgenommen wurde.

Tab.19 DIAGNOSEN - DAUER DER EINNAHME DER OVULATIONSHEMMER VOR DER PROBEEXZISION

NORMTYP

Diagnose	1 Jahr	1-5 Jahre	6-1o Jahre	1o Jahre
Mcf[a]				
I[b]		2o,o % (6)	16,6 % (5)	13,3 % (4)
II[c]		3,3 % (1)		
III[d]				
Fibrosis mammae		3,3 % (1)		
Sklerosierende Adenose				
Gangektasie (Sekretion)				
Mazoplasie			6,6 % (2)	
Fibroadenom		1o,o % (3)		
Adenofibromatose		3o,o % (9)	2o,o % (6)	1o,o % (3)
Mastitis		6,6 % (2)		
LOBULÄRE HYPERPLASIE	18,75%(3)	43,75% (7)	18,75% (3)	

a) Mcf = Mastopathia cystica fibrosa
b) I = ohne Epithelproliferationen
c) II = mit Epithelproliferationen
d) III = mit Atypien

Prozentangaben in bezug auf die jeweilige Fallzahl; Summe beim Normtyp > 1oo%, da einzelne Fälle mit mehreren Diagnosen.

Summe bei der lobulären Hyperplasie < 1oo%, da einzelne Fälle ohne Angabe über die Einnahmedauer.

8. Alter und Dauer der Einnahme der Ovulationshemmer vor der Probeexzision

Man muß bei der Auswertung dieses Zusammenhanges berücksichtigen, daß innerhalb des Untersuchungskollektives der Anteil der Frauen, die orale Antikonzeptiva genommen haben, bei den jüngeren Jahrgängen höher liegt als bei den älteren.
Aus der Tab.2o ergibt sich für die jüngeren Frauen bis 29 Jahre beim Normtyp ein Überwiegen der Einnahmezeit zwischen einem und fünf Jahren bis zur Probeexzision, während die Mehrzahl der Frauen ab 3o Jahre die Pille 6 - 1o Jahre, bzw. 6 - 1o Jahre und länger bis zum Auftreten krankhafter Veränderungen genommen hat.
Bei den Fällen mit lobulärer Hyperplasie sind hingegen die Frauen, bei denen der Häufigkeitsgipfel der Pilleneinnahme zwischen einem und fünf Jahren bis zur histologischen Abklärung ihrer Mammaveränderungen liegt, zwischen 3o und 39 Jahre alt. Im Vergleich zum Normtyp sind diese Fälle um etwa 1o Jahre in die höheren Altersgruppen verschoben. Insgesamt läßt sich für beide Gruppen ein statistischer Zusammenhang zwischen dem Alter der Patientinnen und der Einnahmedauer der Ovulationshemmer im Sinne einer positiven Korrelation sichern ($p < o,ool$ bei lobulärer Hyperplasie; $p < o,ol$ beim Normtyp).

Tab.2o ALTER - DAUER DER EINNAHME DER OVULATIONSHEMMER

NORMTYP

Alter (Jahre)	<1 Jahr	1-5 Jahre	6-1o Jahre	>1o Jahre
<2o				
2o - 24		26,6% (8)		
25 - 29		13,3% (4)	6,6% (2)	
3o - 34		3,3% (1)	16,6% (5)	
35 - 39		6,6% (2)	1o,o% (3)	1o,o% (3)
4o - 44		3,3% (1)		3,3% (1)
45 - 49				

LOBULÄRE HYPERPLASIE

Alter (Jahre)	<1 Jahr	1-5 Jahre	6-1o Jahre	>1o Jahre
<2o	6,25% (1)			
2o - 24	6,25% (1)			
25 - 29	6,25% (1)	6,25% (1)	6,25% (1)	
3o - 34		18,75% (3)		
35 - 39		18,75% (3)	6,25% (1)	
4o - 44				
45 - 49			6,25% (1)	
5o - 54				

9. Mantelgewebe beim Normtyp mit und ohne Ovulationshemmer

Das Mantelgewebe wurde nur beim Normtyp mit und ohne Einnahme von Ovulationshemmern untersucht. Die Einteilung in „lockeres", „dichtes" und „einartiges oder sklerosiertes" Mantelbindegewebe erfolgte nach NIZZE (1972a).

Unterschiedliches Verhalten beim regelrechten Parenchym und den pathologisch veränderten Gewebsanteilen im histologischen Schnitt wurde durch getrenntes Auflisten berücksichtigt (Tab.21 bis 23). Waren jedoch bei den normal aufgebauten als auch bei den veränderten Läppchen verschiedene Formen des Mantelbindegewebes ausgeprägt, so wurde es nach der überwiegenden Qualität benannt.

Auffällig ist, daß sich das Mantelgewebe in der überwiegenden Anzahl der Fälle bei regelrechtem und pathologischem Gewebe sowohl bei den Fällen mit und ohne Gebrauch von Ovulationshemmern gleichartig verhält. Zum anderen dominiert bei beiden Gruppen lockeres Mantelgewebe, während sich dichtes und sklerosiertes in ihrer Häufigkeitsverteilung weitgehend ähnlich verhalten.

Wie aus den Tab.22 und 23 zu entnehmen ist, spiegelt sich das Verhalten des Mantelgewebes insgesamt bei den einzelnen Diagnosen in gleicher Weise wider. Bei der Mastopathia cystica fibrosa ohne und mit Epithelproliferationen und bei den Fibroadenomen zeigt das Mantelbindegewebe bei den meisten Fällen sowohl mit als auch ohne Anwendung hormonaler Kontrazeptiva gleiches Verhalten. Bei den Fibroadenomen ist in keinem Fall ein Unterschied vorhanden. Bei der Adenofibromatose ist die Übereinstimmung des Mantelbindegewebes im regelrechten und pathologisch veränderten Parenchym nicht so häufig. Hier werden in einigen Fällen Unterschiede deutlich.

Aus diesen Befunden geht damit hervor, daß Ovulationshemmer keinen Einfluß auf die Qualität des Mantelgewebes der regelrecht differenzierten Drüsenläppchen haben.

Tab.21 MANTELGEWEBE

Normtyp - ohne Ovulationshemmer

Mantelgewebe bei	pathologisch veränderten Läppchen	regelrechten Läppchen
locker	52,6 % (2o)	78,9 % (3o)
dicht	28,9 % (11)	13,2 % (5)
sklerosiert	28,9 % (11)	15,8 % (6)

Mantelgewebe bei regelrechtem und pathol. Gewebe gleich: 71,1% (27)

Mantelgewebe bei regelrechtem und pathol. Gewebe unterschiedlich: 36,8% (14)

Normtyp - mit Ovulationshemmern

Mantelgewebe bei	pathologisch veränderten Läppchen	regelrechten Läppchen
locker	63,3 % (19)	6o,o % (18)
dicht	23,3 % (7)	26,6 % (8)
sklerosiert	26,6 % (8)	13,3 % (4)

Mantelgewebe bei regelrechtem und pathol. Gewebe gleich: 76,6% (23)

Mantelgewebe bei regelrechtem und pathol. Gewebe unterschiedlich: 3o,o% (9)

Prozentangaben in bezug auf die jeweilige Fallanzahl; Summe jeweils > loo%, da bei einigen Fällen verschiedene Formen des Mantelbindegewebes zu gleichen Teilen vorhanden waren und daher jeweils aufgelistet worden sind.

Tab.22 MANTELGEWEBE

Normtyp ohne Ovulationshemmer

Mantelgewebe bei	Mcf ohne Ep.pr.		Mcf mit Ep.pr.	
	path.V	Regelr.	path.V.	Regelr.
locker	11	12	3	5
dicht	3	4	1	1
sklerosiert	5	3	4	2

Mantelgewebe bei	Fibroadenom		Adenofibromatose	
	path.V.	Regelr.	path.V.	Regelr.
locker	5	5	5	9
dicht	1	1	4	
sklerosiert				

Mcf ohne Ep.pr. = Mastopathia cystica fibrosa ohne Epithelproliferationen

Mcf mit Ep.pr. = Mastopathia cystica fibrosa mit Epithelproliferationen

path. V. = pathologische Veränderung

Regelr. = regelrechtes Parenchym

Summe > Fallanzahlen, da bei einzelnen Fällen verschiedene Formen des Mantelgewebes zu gleichen Teilen vorhanden waren und jeweils aufgelistet worden sind.

Tab.23 MANTELGEWEBE

Normtyp mit Ovulationshemmern

Mantelgewebe bei	Mcf ohne Ep.pr.		Mcf mit Ep.pr.	
	path.V.	Regelr.	path.V.	Regelr.
locker	3	5	1	1
dicht	3	3		
sklerosiert	3	1		

Mantelgewebe bei	Fibroadenom		Adenofibromatose	
	path.V.	Regelr.	path.V.	Regelr.
locker	3	3	8	13
dicht			7	3
sklerosiert			3	1

Mcf ohne Ep.pr. = Mastopathia cystica fibrosa ohne Epithelproliferationen

Mcf mit Ep.pr. = Mastopathia cystica fibrosa mit Epithelproliferationen

path. V. = pathologische Veränderung

Regelr. = regelrechtes Parenchym

Summe > Fallanzahlen, da bei einzelnen Fällen verschiedene Formen des Mantelgewebes zu gleichen Teilen vorhanden waren und jeweils aufgelistet worden sind.

Tab.25

Lobuläre Hyperplasie

Einphasenpräparate	Name des Präparates	Anzahl der Angaben	Prozentuale Häufigkeit in bezug zur Gesamtangabenzahl
	Stederil d	2	
	Ovoresta	1	
	Novacyclin 22	1	
	Ovulen	1	
	Orlest	1	
	Microgynon	1	
	Lyndiol	1	
	Ovysmen	1	
		9	56,25%
Zweiphasenpräparate			
	Ovanon	3	
	Nuriphasic	1	
	Kombiquenz	1	
	Tri - Enovum	1	
	Sequilar	1	
		7	43,75%

Die Angabenanzahl entspricht nicht der Fallanzahl, da mehrere Frauen keine Angaben zur Art des Präparates gemacht haben, andere mehrere Präparate angegeben haben.

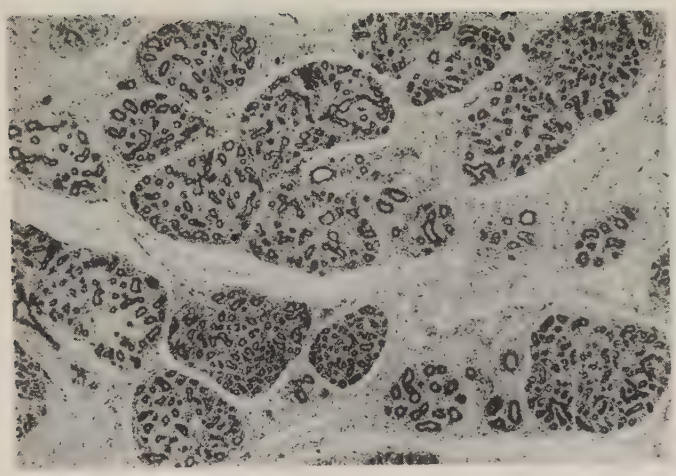

Abb.15: Regulär differenzierte Drüsenläppchen der Mamma einer 35 Jahre alten Frau. - Form., Paraff., HE, Vergr. 35 x (J.Nr. 13936/75).

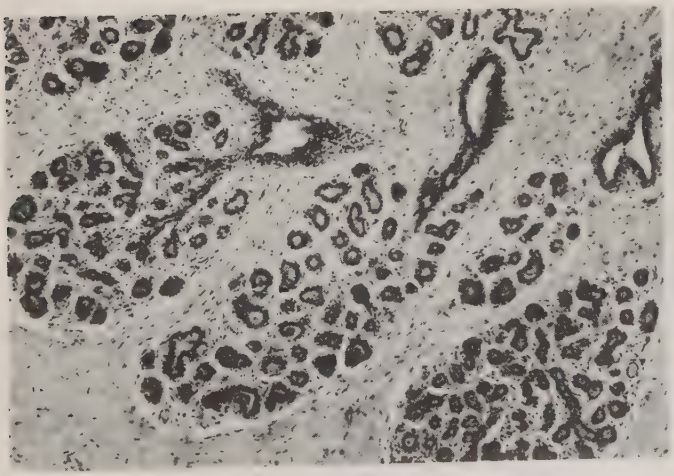

Abb.16: Regulär differenzierte Drüsenläppchen der Mamma mit terminalen Gangsegmenten und transparentem Mantelgewebe. Scharfe Abgrenzung desselben gegenüber dem Stützgewebe. - Form.,

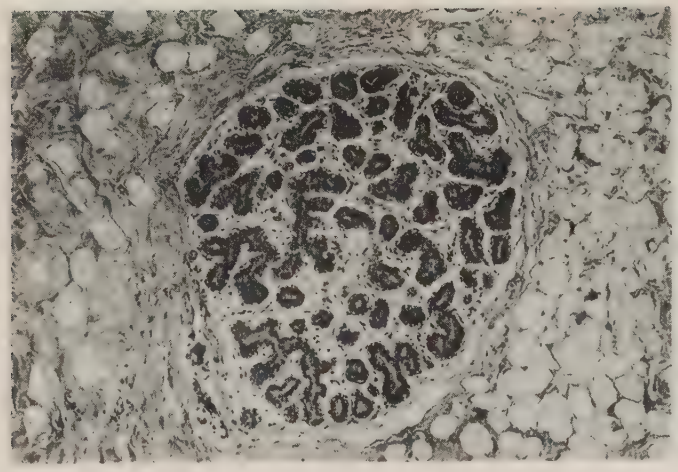

Abb.17: Reguläres Drüsenläppchen der Mamma mit gleichmäßig differenzierten Endsprossen, umgeben von einem transparentem Mantelgewebe. - Form., Paraff., HE, Vergr. 23o x (J.Nr. 251/75).

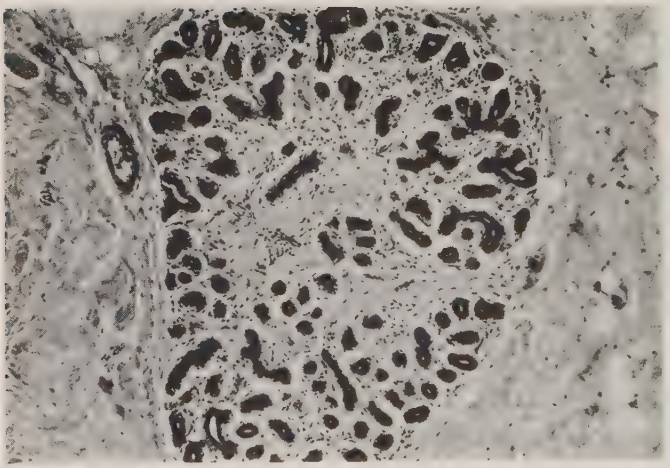

Abb.18: Reguläres Drüsenläppchen der Mamma mit Fibrose des Mantelgewebes und mit geringgradiger Atrophie der Endsprossen . - Form., Paraff., HE, Vergr. 23o x (J.Nr. 2o18/76).

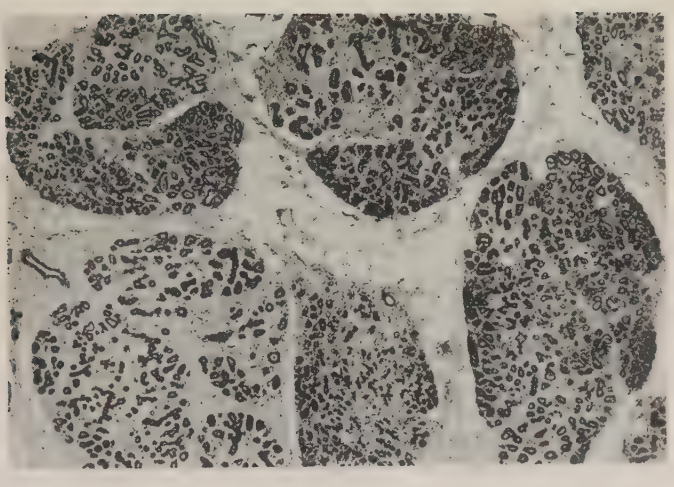

Abb.19: Läppchengruppe der Mamma mit numerischer Vermehrung der Endsprossen und Vergrößerung der Flächeneinheit im Sinne einer lobulären Hyperplasie. - Form., Paraff., HE, Vergr. 7o x (J.Nr. 8o42/76).

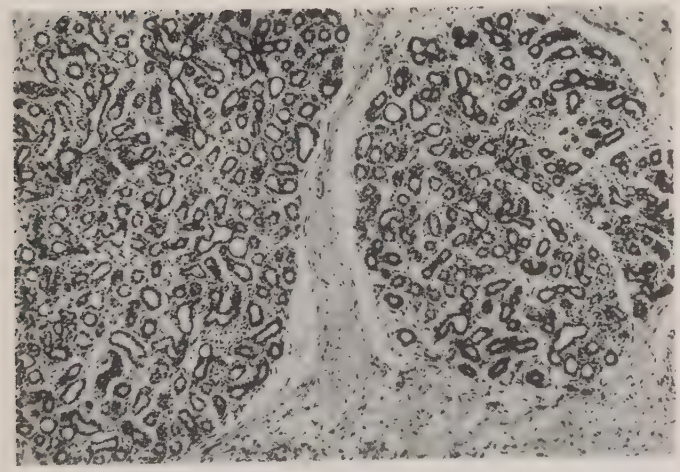

Abb.2o: Lobuläre Hyperplasie mit numerischer Vermehrung der Endsprossen, Mantelgewebe transparent. - Form., Paraff., HE, Vergr. 9o x (J.Nr. 2969/75).

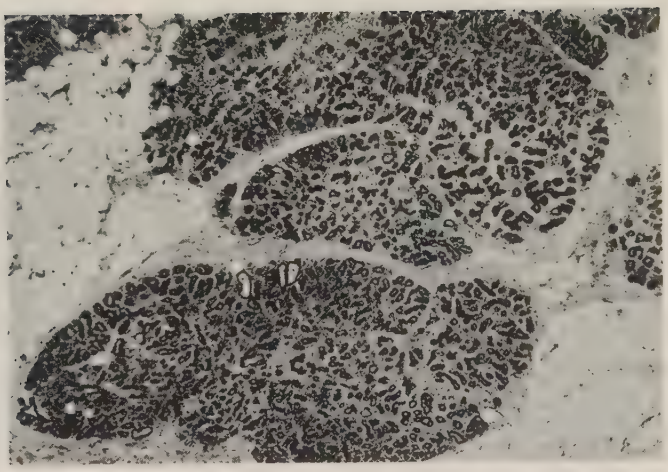

Abb.21: Lobuläre Hyperplasie mit numerischer Vermehrung der Endsprossen und starker Vergrößerung der Läppchenfläche. - Form., Paraff., HE, Vergr. 7o x (J.Nr. 8o42/76).

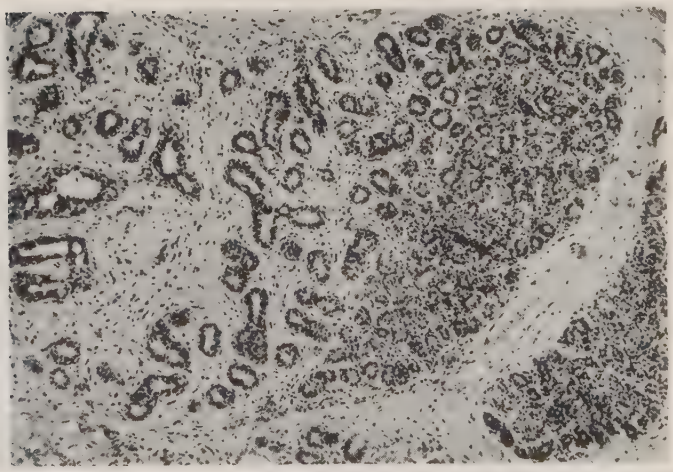

Abb.22: Asymmetrische Hyperplasie eines Drüsenläppchens bei geringgradiger Fibrose des Mantelgewebes. - Form., Paraff., HE, Vergr. 9o x (J.Nr. 7676/75).

V. Diskussion der Untersuchungsergebnisse

Im Vergleich zu dem altersabhängigen Regelbild des aus terminalen Sprossen, Gangsegmenten und aus Mantelgewebe aufgebauten Lobulus sind morphologische Veränderungen bei krankhaften Prozessen dieses Organs nicht nur sehr vielgestaltig, sondern auch häufig. Es erscheint daher von Bedeutung, das Regelbild sowohl histologisch als auch in seiner Dimension zu erfassen, um es als Maßstab für ungewöhnliche hormonale Stimulation verwenden zu können. Dazu sollen die in dieser Arbeit aufgestellten histologischen und histometrischen Untersuchungen dienen.

1. Histologische Untersuchungen

Im vorliegenden Schrifttum sind nur wenige Aussagen über die Morphologie des nicht pathologisch veränderten Drüsenläppchens gemacht worden.

Es ist schwierig, einmal bei Berücksichtigung der individuellen Variabilität, zum anderen aufgrund der permanenten zyklischen und auch altersabhängigen Veränderungen des Drüsenparenchyms einen „regelrechten Lobulus" zu definieren.

Zudem hängt es wesentlich von der subjektiven Beurteilung des Untersuchers ab, ob ein Drüsenläppchen noch als regelrecht oder schon als hyper - oder hypoplastisch verändert zu klassifizieren ist.

NIZZE (1973) hat das morphologische Verhalten des erhaltenen Brustdrüsengewebes bei Fibroadenomen, fibrosierenden Adenosen, Epithelproliferationen und Mammakarzinomen untersucht, jedoch ohne Berücksichtigung der Frage nach Ovulationshemmereinnahme. Er kam dabei zu folgenden Ergebnissen: Im erhaltenen Brustdrüsengewebe der Fälle aus dem 5. Lebensjahrzehnt mit fibrosierenden Adenosen und Epithelproliferationen waren hyperplastische Drüsenläppchen signifikant vermehrt; bei Epithelproliferationen und Mammakarzinomen wurde eine relativ hohe Läppchenanzahl pro Flächeneinheit, besonders

im 5. Dezenium, und ein wesentlich verzögertes Einsetzen der Altersinvolution im Vergleich zur normalen Brustdrüse festgestellt. Diese Beobachtung wird mit einer hormonalen Stimulation erklärt, die die gesamte Brustdrüse betrifft und in prädisponierten Gewebsbereichen pathologisches Wachstum induziert.
In einer weiteren Untersuchung hat sich SCHRAMM (1972) mit der Histologie benigner Brustdrüsenveränderungen, insbesondere der Adenofibromatose, befaßt, allerdings auch wiederum ohne die Problematik der Ovulationshemmereinnahme miteinzubeziehen. Es haben sich neben dissoziierten Drüsenläppchen sowohl atrophische, normale und hyperplastische gefunden. Die atrophischen Lobuli waren in der Mehrzahl der Fälle vorhanden, vor allem bei den 25 - 3o jährigen und 4o - 44 jährigen Frauen. Das Maximum der hyperplastischen Drüsenläppchen lag bei den 3o - 34 jährigen Frauen (vgl. Abb. 15 - 22).
Diese Beobachtungen sprechen wiederum dafür, wie vielgestaltig die Reaktionen der Lobuli der weiblichen Brustdrüse in ihrem morphologischen Bild sind.
Für den rein histomorphologischen Aspekt kann man das Verhalten des Mantelbindegewebes zur Beurteilung mitheranziehen, das auf hormonale Einflüsse reagiert, wie die zyklischen Veränderungen zeigen (NIZZE, 1972a).Nach unseren Ergebnissen verhält sich das Mantelgewebe in den Fällen ohne Ovulationshemmereinnahme in der Mehrzahl bei den pathologisch veränderten und den regelrechten Drüsenläppchen qualitativ gleichartig. Ausgenommen davon ist lediglich die Adenofibromatose. Entsprechendes beobachtete NIZZE (1972b)bei Fibroadenomen, Gynäkomastien, fibrosierenden Adenosen, Epithelproliferationen und Mammakarzinomen.
Im Rahmen zytologischer Untersuchungen fanden ERB und KALLENBERGER (1972) anhand Sex - Chromatin - und DNS - Gehalt - Bestimmungen bei Gabe von Östrogen - Gestagen - Präparaten über 2 - 12 Menstruationszyklen bei

22 - 56 jährigen Frauen keine Veränderungen im Sinne von Präkanzerosen.
Auch FECHNER (1969) konnte in Fibroadenomen bei Frauen mit hormonaler Kontrazeption keine atypischen Epithelstrukturen feststellen.

2. Histometrische Untersuchungen

In Untersuchungen über das morphologische Verhalten der Drüsenläppchen bei verschiedenen Veränderungen der weiblichen Brustdrüse machen SCHRAMM (1972) und NIZZE (1973) quantitative Aussagen über die Größe und Sprossenanzahl atrophischer, regelrechter und hyperplastischer Läppchen und Drüsenläppchen beim lobulären Adenom. Nicht berücksichtigt ist bei diesen Angaben die Frage nach der Einnahme von Ovulationshemmern. In den folgenden Tabellen sind zum Vergleich die Mittelwerte unserer Ergebnisse mitaufgeführt, und zwar von den Fällen mit regelrechtem Lobulus und mit lobulärer Hyperplasie jeweils ohne Einnahme von Ovulationshemmern.

Läppchendurchmesser (µm)	NIZZE (1973)	SCHRAMM (1972)	eigene Untersuchungen (Mittelwerte)
Läppchenatrophie	< 500	80 - 300	---
Regelrechte Läppchen	500 - 1000	300 - 400	542,75
Lobulushyperplasie	>1000	400 - 600	642,61
Lobuläres Adenom	---	>600	---

Anzahl der Sprossen pro Läppchen	NIZZE (1973)	SCHRAMM (1972)	eigene Untersuchungen (Mittelwerte)
Läppchenatrophie	keine Angaben	5 - 19	---
Regelrechtes Läppchen		2o - 29	29,6
Lobulushyperplasie		3o - 49	78,2
Lobuläres Adenom		> 5o	---

Es fällt auf, daß für die Läppchendurchmesser in den einzelnen Gruppen NIZZE (1973) die größten Werte angibt und SCHRAMM (1972) die kleinsten. Die Werte unserer eigenen Untersuchungen liegen dazwischen, bei den regelrechten Läppchen etwas über dem unteren Grenzwert von NIZZE (1973), jedoch ca. 15o µm über dem maximalen Durchmesserwert von SCHRAMM (1972). Für die Lobulushyperplasie liegt der Wert von NIZZE (1973) für den Läppchendurchmesser mit einer Größe von mehr als looo µm weit über den Angaben von SCHRAMM (1972), der einen Maximalwert von 6oo µm angibt. Der von uns bestimmte Mittelwert von 642,61 µm differiert ebenfalls sehr von den Angaben NIZZES (1973) und läßt sich eher dem oberen Grenzwert von SCHRAMM (1972) zuordnen. Im Vergleich zu den Werten von SCHRAMM (1972) und NIZZE (1973) liegen die Größenangaben der eigenen Untersuchungen für die Läppchendurchmesser mit einer Differenz der Mittelwerte für die regelrechten und hyperplastischen Läppchen von nur ca. loo µm relativ dicht zusammen.

Bei der Sprossenanzahl pro Lobulus ist der von uns ermittelte Wert für den Regeltyp an der oberen Grenze der

von SCHRAMM (1972) angegebenen Spanne gelegen. Die von uns der lobulären Hyperplasie zugeordneten Läppchen haben mit durchschnittlich 78,2 Sprossen ungefähr doppelt so viele Sprossen pro Lobulus wie bei SCHRAMM (1972), der bei der lobulären Hyperplasie 3o - 49 Sprossen pro Lobulus ermittelt hat.
Vergleicht man die Ergebnisse insgesamt, so wird deutlich, wie beträchtlich die Streuung der Werte bei den einzelnen Untersuchern und wie schwierig das Festlegen von Absolutwerten ist.
Der Normtyp des Drüsenläppchens, der einer Idealisierung entspricht, läßt sich morphologisch und histometrisch kaum exakt fassen. Es ist nur möglich, Approximativwerte zu gewinnen.

3. Zur Wirkung von Kontrazeptiva auf die weibliche Mamma

Orale Kontrazeptiva stellen heute eine sehr weit verbreitete und in großem Ausmaß angewandte Medikamentengruppe dar. Am häufigsten angewendet werden die sogenannten Kombinationspräparate, die eine für alle Tabletten konstante Östrogen-und Gestagendosis enthalten, und die Sequentialpräparate. Bei letzteren enthalten die Tabletten, die in der ersten Phase des „Zyklus" eingenommen werden, nur ein Östrogen; den Tabletten der zweiten „Zyklusphase" ist noch ein Gestagen hinzugegeben (vgl. HUSMANN, 197o). Der Wirkungsmechanismus der hormonalen Antikonzeptiva beruht im wesentlichen auf einer Hemmung der Follikelreifung aufgrund der Unterdrückung des follikelstimulierenden Hormons (FSH) und auf einem ausbleibenden Gipfel des Luteinisierungshormons (LH) (BUCHHOLZ, NOCKE und NOCKE, 1962). Hinzu kommt noch der direkte Einfluß oraler Kontrazeptiva auf Zervix, Endometrium, Tuben und Ovar im Sinne von Veränderungen an diesen Organen, die eine Schwangerschaft verhindern. Dies erklärt den Konzeptionsschutz der genannten Präparate auch dann, wenn es zur Ovulation gekommen ist,

wie es in einigen Fällen beobachtet worden ist (vgl. HUSMANN, 197o).
Nachdem die Wirkungsmechanismen der hormonalen Kontrazeptiva herausgearbeitet worden sind, kommt deren Nebenwirkungen nun immer größere Bedeutung zu. Von besonderem Interesse ist in diesem Zusammenhang das Verhalten der weiblichen Mamma als einem wichtigen Zielorgan der Geschlechtshormone.
Im einzelnen wurden folgende klinische und pathomorphologische Reaktionen der weiblichen Brustdrüse festgestellt: Vereinzelt traten Mastodynien und noduläre Veränderungen des Drüsenparenchyms auf, die jedoch nach Absetzen der Präparate wieder verschwanden(MORIN und GOLDENBERG, 1966; HUSMANN, 197o).

Kontrazeptiva und Mastopathia cystica fibrosa

Hierzu finden sich unterschiedliche Angaben im vorliegenden Schrifttum. ERB und KALLENBERGER (1972) beobachteten signifikant weniger Veränderungen im Sinne einer Mastopathie bei Frauen, die hochdosiert Östrogen - Gestagen - Kombinationen eingenommen hatten, im Vergleich zu einer Kontrollgruppe ohne Hormonmedikation.
FECHNER (197o) stellte ein vermehrtes Auftreten der Mastopathia cystica fibrosa bei Frauen mit hormonaler Kontrazeption in den Altersbereichen zwischen 26 und 35 Jahren und zwischen 46 und 55 Jahren fest; dagegen trat bei Frauen zwischen 36 und 45 Jahren die Mastopathia cystica fibrosa häufiger auf, wenn sie keine oralen Antikonzeptiva genommen hatten. Bei den Fällen mit Epithelproliferationen waren qualitativ keine Unterschiede zwischen der Hormongruppe und einer Kontrollgruppe ohne Steroidmedikation sichtbar.
PRECHTEL und SEIDEL (1972) berichten von einem vermehrten Vorkommen der Mastopathia cystica fibrosa bei Ovulationshemmereinnahme; bei den Fällen mit Epithelproliferationen

waren Zellatypien jedoch nicht häufiger als bei Frauen ohne orale Kontrazeptiva.

Kontrazeptiva und Fibroadenom

Da Fibroadenome vorwiegend bei jüngeren Frauen auftreten und diese auch häufiger die „Pille" nehmen, hätte man einen positiven Zusammenhang annehmen können.
Nach verschiedenen Untersuchungen ist jedoch gegenteiliges festgestellt worden.
Nach PRECHTEL (1969) sowie PRECHTEL und SEIDEL (1972,1973) sind Fibroadenome bei Frauen, die hormonale Kontrazeptiva einnehmen, weniger häufig als bei Frauen ohne Ovulationshemmereinnahme.
In einer eingehenden Untersuchung bezüglich Frequenz und Morphologie von Fibroadenomen trat nach FECHNER (1969) ein Fibroadenom bei Frauen, die orale Antikonzeptiva eingenommen haben, annähernd genauso häufig auf wie bei solchen ohne hormonale Kontrazeption. Bei beiden Gruppen stimmte das morphologische Bild der Veränderungen sowohl makroskopisch als auch histologisch weitgehend überein.
In einzelnen Fällen wurden Epithelproliferationen in Fibroadenomen in Verbindung mit der Einnahme von Ovulationshemmern gesehen (BROWN, 197o; GOLDENBERG, WIEGENSTEIN und MOTTET, 197o). Aufgrund der geringen Fallzahlen dürften diese Beobachtungen jedoch statistisch ohne Bedeutung sein.
Sieht man einen wesentlichen Faktor der Fibroadenomentstehung in einer hormonalen Dysregulation mit relativem Überwiegen der Östrogene, verbunden mit einer ungenügenden Progesteronbildung (PRECHTEL und SEIDEL, 1973), so ließe sich den Steroidkontrazeptiva aufgrund des konstanten Östrogen - Gestagenspiegels eine prophylaktische Wirkung zuschreiben.

Kontrazeptiva und Galaktorrhoe

Verschiedene Autoren berichten von Fällen, bei denen bei Einnahme von Ovulationshemmern eine Galaktorrhoe aufgetreten ist (GREGG, 1966; SCHACHNER, 1966; ROSEN und GAHRES, 1967; FRIEDMAN und GOLDFIEN, 1969; SAS, KINCSES und RESCH, 1973).

Dabei sollen die Östrogen - Gestagen - Kombinationen die Ausschüttung des Prolaktin-Hemmfaktors unterdrücken, was dann von einer Erhöhung des Prolaktinspiegels und nachfolgender Sekretion gefolgt ist. Das Sekret imponiert dabei aufgrund des Eiweißgehaltes milchig trüb, ferner lassen sich häufig Fettropfen oder nur Schaumzellen nachweisen.

Ohne zusätzliche Einwirkung hormonaler Kontrazeptiva können auch organische Brustdrüsenveränderungen wie Mammatumore und die Mastopathia cystica fibrosa die Ursache einer Sekretion sein (WYSS, KRAMER, VETTER, 1971).

4. Ergebnisse eigener Untersuchungen zur Frage der Einwirkung von Kontrazeptiva auf das Drüsenparenchym der Mamma

Nach unseren Ergebnissen hat die Einnahme hormonaler Kontrazeptiva kein vermehrtes Auftreten benigner Geschwülste der weiblichen Brustdrüse zur Folge.

Es fanden sich lediglich gehäuft Drüsenaufbaustörungen im Sinne der Adenofibromatose.

Es ergaben sich nach unseren Untersuchungen im einzelnen folgende Reaktionen des Drüsenparenchyms:

Kontrazeptiva und Mastopathia cystica fibrosa

Die Mastopathia cystica fibrosa ohne und mit Epithelproliferationen ist bei Frauen ohne orale Kontrazeptiva mit insgesamt 89% weitaus häufiger als bei den Frauen mit Ovulationshemmereinnahme mit einem Vorkommen von 43,4%. Bemerkenswert ist vor allem, daß Epithelproliferationen in der Hormongruppe mit 6,5% wesentlich seltener aufge-

treten sind als in der Gruppe mit Steroidmedikation mit einem Prozentsatz von 23,4%. Zu grundsätzlich gleichen Ergebnissen kamen FECHNER (197o), sowie ERB und KALLENBERGER (1972); erst genannter Autor jedoch nur bei der Altersgruppe zwischen 36 und 45 Jahren. Demgegenüber beobachteten PRECHTEL und SEIDEL (1972) das Vorkommen einer Mastopathie seltener bei Frauen ohne hormonale Antikonzeption. Führt man die Mastopathie nach MOSZKOWICZ (1927) auf eine ovarielle Dysfunktion zurück, so könnte die regelmäßige und quantitativ gleichmäßige Hormonzufuhr bei Ovulationshemmereinnahme einen stabilisierenden Faktor im Hormonhaushalt darstellen, dokumentiert durch die geringere Mastopathiefrequenz bei Frauen mit Kontrazeptiva.

Kontrazeptiva und Fibroadenom

Nach unseren Untersuchungen sind Fibroadenome bei Frauen, die orale Antikonzeptiva einnehmen , mit 6,5% deutlich seltener als in den Fällen ohne Ovulationshemmereinnahme mit 9,4%. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen verschiedene Autoren, die sich mit dieser Problematik beschäftigt haben. Dabei reichen die Resultate von einer fast gleichen Häufigkeit der Fibroadenome bei einer Hormongruppe und einer Gruppe ohne hormonale Kontrazeptiva bei FECHNER (1969) bis zu einer Verteilung, die der unsrigen entspricht, bei PRECHTEL (1969) sowie PRECHTEL und SEIDEL (1972, 1973). Wichtig sind diese Feststellungen insofern, als es sich beim Fibroadenom um eine echte Neubildung handelt mit Beteiligung epithelialer und bindegewebiger Strukturen (ALBERTINI, 1974). Danach käme den Ovulationshemmern eher eine prophylaktische als fördernde Rolle bei der Entstehung benigner Tumore zu.

Kontrazeptiva und Galaktorrhoe

Eine Galaktorrhoe ist in den von uns untersuchten Fällen insgesamt nur 4 mal aufgetreten, davon 3 mal bei Frauen, die keine Kontrazeptiva eingenommen haben, und nur bei einer Frau mit Ovulationshemmereinnahme.
Aufgrund der geringen Fallzahlen lassen sich daraus keine statistisch signifikanten Schlüsse ziehen. Tendenziell läßt sich jedoch ähnliches ablesen, wie es aus den Untersuchungen von FRIEDMAN und GOLDFIEN (1969) hervorgeht, nämlich daß Sekretionen in der Brustdrüse bei Frauen mit Anwendung hormonaler Kontrazeption seltener sind.
Das Sekret ist bei unseren Fällen vom morphologischen Aspekt her ziemlich homogen gewesen, was an der gleichmäßigen eosinroten Färbung kenntlich war.

VI. Zusammenfassung

Die histologischen Schnitte benigner Mammaveränderungen der Probeexzisionen von 11o Patientinnen wurden hinsichtlich des Einflusses hormonaler Kontrazeptiva auf das Drüsenparenchym untersucht. Als vergleichende Parameter dienten die Flächengröße der Drüsenläppchen und deren Sprossenanzahl. Dabei wurden alle Fälle mit der Diagnose einer lobulären Hyperplasie ausgewertet und zum Vergleich von den anderen Schnitten ein sogenannter Normtyp bestimmt, indem um die pathologische Veränderung gelegenes, nach dem morphologischen Aspekt regelrecht erscheinendes Drüsengewebe ausgezählt und gemessen wurde.
Mit Hilfe eines Fragebogens wurde die Frage geklärt, ob die Frauen Ovulationshemmer genommen hatten oder nicht.
Es ergaben sich dabei folgende Gruppen:
68 Frauen, deren Probeexzisionen außer dem veränderten Gewebe noch regelrechtes Drüsenparenchym zeigten;
3o von ihnen hatten die „Pille" genommen.
42 Frauen, bei deren Probeexzisionen eine lobuläre Hyperplasie diagnostiziert worden ist;
16 von ihnen hatten Kontrazeptiva genommen.

1.) Ergebnisse der histometrischen Untersuchungen (Mittelwerte)

		Fläche (μm^2)	Sprossenanzahl
Normales Läppchen	ohne Ovulationshemmer	232o6o	29,6
	mit Ovulationshemmern	242940	3o,5

		Fläche (μm^2)	Sprossen-anzahl
Lobuläre Hyperplasie	ohne Ovulations-hemmer	32436o	78,2
	mit Ovulations-hemmern	33o5oo	71,3

Sowohl bei den Normtypen als auch bei den Fällen mit lobulärer Hyperplasie verhalten sich Sprossenanzahl und Läppchengröße ohne und mit Anwendung hormonaler Kontrazeptiva proportional, d.h. mit zunehmender Sprossenanzahl wird auch die Läppchenfläche größer.

2.) Sowohl mit als auch ohne Gebrauch oraler Antikonzeptiva sind bei den Fällen mit lobulärer Hyperplasie die Läppchengröße und mehr noch die Sprossenanzahl deutlich größer als bei den Normtypen.

3.) Es bestehen statistisch keine signifikanten Unterschiede in der Flächengröße der Läppchen und deren Sprossenanzahl sowohl bei den Normtypen mit und ohne Einnahme von Ovulationshemmern als auch bei den Fällen mit lobulärer Hyperplasie mit und ohne Anwendung hormonaler Kontrazeptiva.

4.) Sowohl bei den Frauen mit lobulärer Hyperplasie als auch beim Normtyp trat die Mastopathia cystica fibrosa mit und ohne Epithelproliferation häufiger bei den Fällen auf, wo keine hormonalen Antikonzeptiva genommen worden sind.

5.) Die Frauen mit hormonalen Kontrazeptiva waren im Durchschnitt etwas jünger bei Entnahme der Gewebsprobe als die Frauen, die keine Hormone genommen haben.

6.) Insgesamt lag die Einnahmedauer vor der Probeexzision in den meisten Fällen zwischen einem und fünf Jahren. Bestimmte Anwendungszeiten führen nicht zum bevorzugten Auftreten einer bestimmten pathologischen Veränderung.

7.) Beim Normtyp verhielt sich das Mantelgewebe der Läppchen sowohl mit als auch ohne Ovulationshemmer in den pathologisch veränderten und den regelrechten Gewebsbezirken in den meisten Fällen gleichartig. Dies ergab sich auch bei den verschiedenen Diagnosen, wobei beim Fibroadenom in jedem Fall gleiches Verhalten festgestellt werden konnte. Insgesamt und auch bei den verschiedenen aufgeführten Diagnosen hat das lockere Mantelbindegewebe überwogen.

8.) Sowohl beim Normtyp als auch bei den Fällen mit lobulärer Hyperplasie wurden in der Mehrzahl die sogenannten Einphasenpräparate zwecks hormonaler Kontrazeption eingenommen.

Aus den vorliegenden Untersuchungen geht hervor, daß die Einnahme hormonaler Kontrazeptiva weder auf das regelrechte noch auf lobulär hyperplasiertes Drüsenparenchym einen Einfluß im Sinne vermehrter Proliferation ausübt. Die lobuläre Hyperplasie als morphologisches Korrelat eines gesteigerten Wachstums regelrecht angelegter Drüsenläppchen tritt sogar seltener auf. Ferner läßt sich unter der Anwendung von Steroidkontrazeptiva kein erhöhtes Risiko feststellen, an einer benignen Brustdrüsenveränderung zu erkranken.
Ovulationshemmer vermögen wahrscheinlich eine geringe uncharakteristische Drüsen-und Bindegewebszunahme im Sinne der Adenofibromatose hervorzurufen.

VII. LITERATURVERZEICHNIS

ALBERTINI, A. v.:
Histologische Geschwulstdiagnostik.
2. Aufl., Stuttgart: G. Thieme 1974.

BÄSSLER, R.:
Pathologie der Brustdrüse.
In: Spezielle pathologische Anatomie.
Hrsg. von W. DOERR, G. SEIFERT und E. UEHLINGER.
Bd. 11. Berlin - Heidelberg - New-York:
Springer 1978.

BERKA, F.:
Die Brustdrüse verschiedener Altersstufen und
während der Schwangerschaft.
Frankfurt. Zschr.Path. 8, 2o3 - 256 (1911).

BROWN, J.M.:
Histological modification of fibroadenoma
of the breast associated with oral hormonal
contraceptives.
Med. J. Austr. 1, 276 - 277 (197o).

BUCHHOLZ, R., NOCKE, L., NOCKE, W.:
Untersuchungen über den Wirkungsmechanismus von
Äthinylnortestosteron bei der Unterdrückung
der Ovulation.
Geburtsh. u. Frauenheilk. 22, 923 - 927 (1962).

DABELOW, A.:
Die Milchdrüse.
In: Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen. Hrsg. v. W. v. MÖLLENDORFF und W. BARGMANN.
a) Haut und Sinnesorgane. Ergänz. zu Bd. 3/1
Berlin - Heidelberg - New-York: Springer 1957.

DIECKMANN, H.:
Über die Histologie der Brustdrüse bei gestörtem und ungestörtem Menstruationsablauf.
Virchows Anh. path. Anat. 256, 321 - 356 (1925).

DÖRING, G.K.:
Über Veränderungen des Brustvolumens im Zyklus.
Anh. Gynäk. 184, 51 - 58 (1953).

ERB, H., KALLENBERGER, A.:
The action of an oral high - dosed oestrogen - progestagen combination on the human breast.
Acta endocr. (Kbh.) 7o, 143 - 155 (1972).

FECHNER, R.E.:
Fibroadenomas in patients receiving oral contraceptives: a clinical and pathologic study.
Amer. J. clin.Path. 53, 857 - 864 (1969).

FECHNER, R.E.:
Fibrocystic disease in women receiving oral contraceptive hormones.
Cancer 25, 1332 - 1339 (197o).

FRIEDMAN, S., GOLDFIEN, A.:
Breast secretions in normal women.
Amer. J. Obstet. Gynec. 1o4, 846 - 849 (1969).

FRIEDMAN, S., GOLDFIEN, A.:
Amenorrhea and galactorrhea following oral contraceptive therapy.
J. Amer. med. Ass. 21o, 1888 - 1891 (1969).

GESCHICKTER, C.F.:
Diseases of the breast.
2 nd. ed. 412 (1948). Philadelphia:
J.B. Lippincott Co.

GOLDENBERG, V.E., WIEGENSTEIN, L., MOTTET, N.K.:
Florid breast fibroadenomas in patients
taking hormonal oral contraceptives.
Amer. J. clin. Path. 49, 52 - 59 (1968).

GREGG, W.J.:
Galactorrhea after contraceptive hormones.
New Engl. J. Med. 274, 1432 - 1433 (1966).

HUSMANN, F.:
Hormonale Kontrazeption.
Aus der Reihe „Das Wissenschaftliche Taschenbuch", Abteilung Medizin.
München: W. Goldmann 197o.

KLEISS, E.:
Zum Problem der zyklischen Veränderungen in der weiblichen Brustdrüse.
Gegenbaurs morph. Jb. 1o4, 6o9 - 63o (1963).

KÜCKENS, H.:
Zur Frage der zyklischen Veränderungen der Mamma und des menschlichen Scheidenepithels.
Z. Geburtsh. 96, 55 - 76 (1929).

LETTERER, E.:
Die Morphologie der hormonell bedingten Veränderungen des Endometriums und der weiblichen Brustdrüse.
Ärztl. Wschr. 3, 23o - 236 (1948).

LITTEN, L.:
Die histologischen Grundlagen der Sekretion nichtgravider Mammae.
Virchows Arch.path.Anat. 259, 126 - 146 (1926).

LUCHSINGER y CENTANO, J.:
Über die zyklischen Veränderungen der weiblichen Brustdrüse.
Beitr. path. Anat. 78, 594 - 617 (1927).

MORIN, J.E., GOLDENBERG, J.S.:
Breast problems and oral contraceptives.
A clinical note.
Conn. Med. 3o, 569 (1966).

MOSZKOWICZ, L.:
Über den monatlichen Zyklus der Brustdrüse.
Langenbecks Arch. klin. Chir. 142, 374 - 418 (1926).

MOSZKOWICZ, L.:
Sexualzyklus, Mastopathie und Geschwulstwachstum der Mamma.
Langenbecks Arch.klin.Chir. 144, 138 - 161 (1927).

NIZZE, H.:
Zur Biomorphose des Mantelbindegewebes der weiblichen Brustdrüse.
Virchows Arch.path.Anat. A. 356, 249 - 258 (1972a).

NIZZE, H.:
Zum morphologischen Verhalten des Mantelbindegewebes bzw. Stromas in verschiedenen Brustdrüsenveränderungen.
Arch. Geschwulstforsch. 4o, 32o - 334 (1972b).

NIZZE, H.:
Zum morphologischen Verhalten des erhaltenen Brustdrüsengewebes in Fibroadenomen, fibrosierenden Adenosen, Epithelproliferationen und Mammakarzinomen.
Arch. Geschwulstforsch. 41, 34-42 (1973).

POLANO, O.:
Untersuchungen über die zyklischen Veränderungen der weiblichen Brust während der Geschlechtsreife.
Z. Geburtsh. Gynäk. 87, 363 - 373 (1924).

PRECHTEL, K.:
Ovulationshemmer und Brustdrüsenveränderungen bei Frauen im geschlechtsreifen Alter.
Münch. med. Wschr. 111, 2443 - 2447 (1969).

PRECHTEL, K.:
Altersabhängiger Strukturwandel der weiblichen Brustdrüse (Flächenprozentbestimmung).
Verh. dtsch. Ges. Path. 54, 393 - 397 (1970).

PRECHTEL, K., SEIDEL, H.:
Brustdrüsenveränderungen nach Langzeitbehandlung mit sogenannten Ovulationshemmern.
Verh. dtsch. Ges. Path. 56, 529 - 532 (1972).

PRECHTEL, K., SEIDEL, H.:
Der Einfluß oraler Steroidkontrazeptiva auf das Fibroadenom der Mamma.
Dtsch. med. Wschr. 98, 698 - 702 (1973).

ROSEN, S.W., GAHRES, E.E.:
Nonpuerperal galactorrhea and the contraceptive pill.
Obstet. and Gynec. 29, 73o - 731 (1967).

ROSENBURG, A.:
Über menstruelle, durch das Corpus luteum bedingte Mammaveränderungen.
Frankfurt. Z. Path. 27, 466 - 5o6 (1922).

SACHS, L.:
Statistische Auswertungsmethoden.
Berlin - Heidelberg - New York:
Springer 1968.

SAS, M., KINCSES, L., RESCH, B.:
Während der oralen Kontrazeption aufgetretene Galaktorrhoe.
Zbl. Gynäk. 95, 1458 - 1461 (1973).

SCHACHNER, S.H.:
Galactorrhea subsequent to contraceptive hormones.
New Engl. J. Med. 275, 1138 - 114o (1966).

SCHRAMM, H.:
Pathologie und Epidemiologie gutartiger Tumoren und Dysplasien der weiblichen Brustdrüse mit besonderer Berücksichtigung der Adenofibromatose.
Inaug. Diss. Mainz, 1972.

SEBENING, W.:
Zur Physiologie und Pathologie der Brustdrüse.
(Die menstruellen Veränderungen der weiblichen Brustdrüse. - Das Krankheitsbild der schmerzhaften Knotenbildung.- Mastitis chronica cystica).
Langenbecks Arch. klin.Chir. 134, 464 - 485 (1924).

WALCHSHOFER, E.:
Über Rückbildungsvorgänge in der alternden Mamma.
Dtsch. z. Chir. 224, 137 - 149 (1930).

WYSS, H.J., KRAUER, F., VETTER, L.:
Die Galaktorrhöe.
Schweiz. Z. Gynäk. Geburtsh. 2, 117 - 124 (1971).

Für die Überlassung des Themas und die Übernahme des Referates, sowie für die wertvolle Unterstützung bei der Durchführung dieser Arbeit möchte ich Herrn Prof. Dr. med. R. Bässler herzlich danken.

Herrn Prof. Dr. Ihm, Direktor des Institutes für Medizinisch - biologische Statistik und Dokumentation der Universität Marburg, danke ich für die freundliche Unterstützung bei der statistischen Auswertung.

Herrn Prof. Dr. Kalbfleisch danke ich für die Übernahme des Correferates.

Lebenslauf

Am 16. Januar 1954 wurde ich, Charlotte Burschel, als erstes Kind des Elektroingenieurs Hans Burschel und dessen Ehefrau Margit, geb. Skarda, in Fulda geboren.
Nach vier Jahren Grundschule besuchte ich ab Ostern 1964 das Gymnasium, die Marienschule Fulda; dort legte ich im Juni 1972 im mathematisch-naturwissenschaftlichen Zweig das Abitur ab.
Im gleichen Jahr begann ich im Wintersemester das Medizinstudium an der Philipps-Universität in Marburg/Lahn nach der neuen Approbationsordnung. Hier bestand ich im März 1975 das Physikum, im März 1976 den ersten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung und im März 1978 den zweiten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung.
Zur Zeit absolviere ich das praktische Jahr im Lehrkrankenhaus in Kassel.

Meine akademischen Lehrer in Marburg und Kassel waren die Damen und Herren Professoren und Dozenten:

Amon, Aust, Bode, Braasch, Buchholz, Daume, Dimroth, Dittrich, Dombrowski, Egbring, Eisner, Eschenbach, Exner, Friederich, Ganz, Gerdes, Giebel, Golenhofen, Graul, Grundner, Haberich, Hamelmann, Hardewig, Havemann, Heinecker, Hensel, Hering, Heß, Hildebrandt, Hilgermann, Hort, Huch, Ihm, Jacob, Kaffarnik, Karlson, Klein, Kleinsasser, Klinge, Koecke, Koransky, Krokowski, Lange, Lauer, Lütcke, Maroske, Martini, Melchior, Niemeyer, Oepen, Petry, Portig, Rodeck, Rohen, Rotthoff, Schmid, Schneider, Schwick, Sekeris, Senger, Siegert, Sodomann, Solcher, Straub, Stutte, Suchenwirth, Wehinger, Welge-Lüßen, Wendt, Wesemann, Wiegandt, Wildhirt, Willenbockel, Zinganell.